E 2159
REFERALVA
R
III 20.

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

1

Ianuarie 1965

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, raion 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:
— numele autorului;
— inițiala prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:
a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București.

EDITURA MEDICALĂ

F A R M A C I A

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL XIII Nr. 1 IANUARIE 1965

OKSZÁGOS SZÉCHÉNYI KÖNYVTÁR 1883

Studiu asupra supozitoarelor cu penicilină

I. Ban, V. Ciocănelea, E. Czitrom

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică, I.M.F., Cluj

Administrarea pe cale rectală a medicamentelor sub formă de supozitoare, cu acţiune locală sau generală, a luat, în ultimii ani, o mare dezvoltare. Numeroase lucrări se ocupă, în prezent, cu probleme privind noi baze de supozitoare, cu tehnica şi controlul supozitoarelor, din puncte de vedere cu totul actuale.

Antibioticele, de asemenea, pot beneficia de administrarea pe cale rectală; prin aceasta se evită iritarea locală care poate surveni la injectare; de asemenea, un număr de antibiotice provoacă fenomene secundare toxice cînd, deseori, în mod inutil, sînt introduse brusc în circuitul sanguin.

Asupra întrebuinţării antibioticelor sub formă de supozitoare, există date şi lucrări (1—14) mereu în creştere, care, însă, exprimă opinii diferite şi uneori contradictorii în ceea ce priveşte eficienţa lor terapeutică. Această observaţie se referă, în general, la toate antibioticele şi mai ales la penicilină.

Datele literaturii din perioada de început a introducerii antibioticelor în terapeutică (3, 14, 15, 16, 17) semnalează că penicilina se resoarbe greu prin mucoasa rectală, neajunsul cel mai mare fiind însă inactivarea sa de penicilinaza secretată de flora coliformă intestinală. De aceea în lucrările mai recente (4, 5, 6, 7, 8), care se ocupă cu problema supozitoarelor cu penicilină, autorii întrebuinţează diferite substanţe care să favorizeze resorbţia antibioticului sau să prezinte proprietăţi antipenicilinazice ca: laurilsulfat de sodiu, aerosol OT, diferite sulfamide, urotropină, eucaliptol, hialuronidază, citrat de sodiu etc.

Cu toate acestea, unii autori ca G. Giacomini şi E. Mascitelli (citaţi de 5) susţin că nu trebuie acordată prea mare importanţă enzimelor care inactivează penicilina; în practică, după aceşti autori, penicilinaza nu determină o scădere a activităţii antibioticului decît după 12 ore de contact, iar supozitoarele se resorb în timp de maximum 5 ore, timp care este insuficient pentru inactivarea penicilinei.

Avînd în vedere rezultatele foarte bune, obţinute de unii autori (5, 10) la întrebuinţarea supozitoarelor cu penicilină, în ceea ce priveşte nivelurile sanguine ridicate de penicilină, comparabile cu administrarea pe cale intra-

musculară și datorită faptului că există o preocupare mai largă a disciplinei pentru formele farmaceutice necesare copiilor, am căutat ca, prin încercările noastre, să sondăm posibilitatea aplicării penicilinei pe cale rectală sub formă de supozitoare.

Partea experimentală

În încercările noastre am urmărit două obiective :

1. Cercetarea stabilității penicilinei în supozitoare, în timp.
2. Cercetarea resorbției penicilinei din supozitoare.

1. Ca excipienți pentru prepararea supozitoarelor s-a întrebuințat unt de cacao și emulgin EAP ; acesta din urmă este un excipient preparat de prof. C. Popescu și colab. (22) și preconizat ca înlocuitor al untului de cacao în numeroase prescripții magistrale.

Excipienții au fost sterilizați în prealabil la 160°, timp de 30 de minute.

Pentru favorizarea resorbției penicilinei s-a asociat laurilsulfat de sodiu 0,12 g/supozitor, iar ca substanță stabilizatoare citrat de sodiu 0,05 g/supozitor.

Cantitatea de penicilină utilizată a fost de 200 000 u. penicilină G-K/supozitor.

Obținerea supozitoarelor s-a făcut prin turnare în forme, iar dispersarea antibioticului și a substanțelor asociate prin suspendare.

Greutatea supozitoarelor preparate a fost în medie de 2 g.

Determinarea penicilinei din supozitoare s-a efectuat pe cale chimică și microbiologică. În ambele cazuri, supozitoarele au fost supuse unei extracții apoase, după o prealabilă fuzionare la 37—38°.

Determinarea cantitativă pe cale chimică a penicilinei din supozitoare s-a făcut iodometric potrivit Farmacopeei britanice (19). Supozitoarele au fost urmărite timp de o lună. Rezultatele sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Cantitatea de penicilină găsită (în u. și la sută față de inițial)

Excipientul întrebuințat	Timpul de conservare							
	După 24 de ore		După 7 zile		După 15 zile		După 30 de zile	
	u.	%	u.	%	u.	%	u.	%
Unt de cacao	188 000	94	178 000	89	180 000	90	168 000	84
Emulgin EAP	122 000	60	56 000	28	54 000	27	40 000	20

Deoarece dozările pe cale chimică a penicilinei din supozitoarele preparate cu emulgin evidențiază o rapidă inactivare a antibioticului, controlul stabilității penicilinei în timp pe cale microbiologică s-a efectuat numai la supozitoarele pe bază de unt de cacao.

Determinarea microbiologică a penicilinei din supozitoare s-a făcut difuzimetric pe plăci Petri cu agar și cilindri după F.R. VII (21). Germene test : stafilococul auriu Oxford.

Rezultatele sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Cantitatea de penicilină găsită (în u. și la sută față de inițial)

Excipientul întrebuințat	Timpul de conservare							
	După preparare		După 14 zile		După 21 de zile		După 35 de zile	
	u.	%	u.	%	u.	%	u.	%
Unt de cacao	197 000	98,70	188 400	94,70	171 500	85,75	162 600	81,30

2. Cercetarea resorbției penicilinei din supozitoare s-a urmărit la Spitalul de copii, Secția pediatrie I și Secția de tuberculoză infantilă, prin aplicarea de supozitoare conținînd 400 000 u., la copii în greutate variind între 20 și 55 kg și nesupuși unui tratament prealabil cu antibiotice.

Determinarea penicilinei în ser s-a efectuat numai pe cale microbiologică, difuzimetric sau prin metoda diluțiilor seriate la 30, 60, 120 și 180 de minute de la administrare.

Redăm mai jos unele din rezultatele obținute, cu exprimarea cantității de penicilină în u./ml ser, la intervalele de timp menționate.

Tabelul III

	30 de minute	60 de minute	120 de minute	180 de minute
cazul 1. 40 kg	1,04	0,72	0,86	0,77
„ 2. 38 „	1,49	1,67	1,02	0,73
„ 3. 35 „	1,92	0,96	0,48	sub 0,03
„ 4. 20 „	1,92	0,96	sub 0,03	—
„ 5. 55 „	0,96	sub 0,03	—	—

Discuția rezultatelor

După cum se poate constata din tabelele I și II, stabilitatea penicilinei în timp este satisfăcătoare în cazul supozitoarelor preparate cu unt de cacao, luînd în considerare și indicația prof. T. Trandafilov și colab. (13) că, în general, formele farmaceutice cu antibiotice sînt rezistente dacă, în condițiile obișnuite, timp de 7 zile, activitatea antibioticului nu scade cu mai mult de 25%.

Rezultatele obținute la determinarea antibioticului pe cale chimică sînt inferioare celor obținute microbiologic, aceasta datorită dificultății de a realiza o extracție totală a penicilinei din bază ; pe de altă parte, considerăm că rezultatele determinărilor microbiologice sînt mai concludente din punctul de vedere discutat.

Deoarece penicilina în supozitoarele preparate cu emulgin se inactivează rapid (în timp de 7 zile supozitoarele mai conțin 28% din cantitatea inițială), nu am mai urmărit, în continuare, comportarea supozitoarelor preparate cu această bază. Inactivarea rapidă a penicilinei, după cum am presupus de la început, se datorește, probabil, funcțiilor OH ale glicerinei neesterificate din emulgin (20).

Rezultatele privind resorbția penicilinei, concretizate prin concentrația, respectiv nivelul sanguin realizat, sînt determinante pentru eficacitatea tratamentului cu penicilină pe cale rectală sub formă de supozitoare.

Din datele obținute de noi, se poate constata că în ceea ce privește viteza de resorbție, în general, s-a obținut o concentrație sanguină maximă după 30 de minute de la administrare, aceasta variind între 1,92 și 0,96 u./ml ser.

În literatură, am găsit puține date privitoare la concentrațiile sanguine în penicilină realizate cu supozitoare, la om. Totuși, B. Rudelius (10) menționează că în două cazuri clinice, la copii, a găsit în jur de 3 u./ml ser, această concentrație menținîndu-se 3 ore de la administrare, iar după 4—5 ore scăzînd la 1 u./ml ser.

T. Trandafilov (13) în încercări pe bărbați cu o greutate de 70 kg și aplicînd supozitoare de 550 000 u., respectiv 8 000 u./kilocorp a constatat 1 u./ml ser de penicilină, iar la bărbați de 90 kg, la care s-a aplicat 1 000 000 u., respectiv 11 000 u./kilocorp, concentrația maximă serică a fost de 0,5 u.

Comparînd nivelurile sanguine determinate de noi, cu cele ale autorilor de mai sus, se poate constata că sînt apropiate acestora.

Cei mai mulți autori, însă, au utilizat, în cercetarea resorbției rectale a penicilinei, animale (iepuri și cîini).

Astfel, de exemplu, B. Kelentey și E. Stenszki (4), în experiment pe iepuri, la administrare de 10 000 u. penicilină/kilocorp, în prezență de hialuronidază au determinat 0,638 u./ml ser, iar la penicilină V 0,92 u./ml ser; penicilina V este apreciată de acești autori ca fiind mai ușor resorbabilă, în condițiile respective de lucru.

L. Vargas și A. Izquierdo (5), lucrînd pe cîini, obțin niveluri sanguine în penicilină foarte ridicate, comparativ cu ale altor autori. Pentru penicilină G-Na, 25 000 u./kilocorp au constatat după 30 de minute de la administrare 19,84 u./ml ser, iar în cazul penicilinei V 9,92 u./ml ser.

Autorii citați mai sus realizează, în același timp, cele mai ridicate niveluri sanguine în penicilină, utilizînd ca bază de supozitoare masele Imhausen H asociate cu laurilsulfat de sodiu. După 30 de minute, concentrația sanguină constatată a fost de 223,4 u./ml ser pentru penicilina G-Na și 39,68 u./ml ser pentru penicilina V.

Comparînd rezultatele noastre cu ale acestor ultimi autori care au experimentat pe animale, remarcăm că ele sînt foarte apropiate de cele ale lui B. Kelentey și E. Stenszky.

Trebuie să subliniem, în același timp, că datele lui L. Vargas și A. Izquierdo în ceea ce privește resorbția penicilinei din supozitoarele preparate cu masa Imhausen H sînt greu de acceptat. Se știe că (14) în urma administrării unei injecții intramusculare de 300 000 u. penicilină, se atinge un nivel maxim de 8 u./ml ser, la 15—30 de minute de administrare. Considerînd o persoană de 70 kg, revin 4 288 u./kilocorp. Autorii de mai sus au experimentat pe cîini de 10 kg aplicînd supozitoare cu 250 000 u., revenind deci 25 000 u./kilocorp. Deoarece concentrația de penicilină aplicată în cazul injecției intramusculare, calculată pe kg greutate corporală este de circa 6 ori mai mică față de cea aplicată prin supozitoare la animale și rezultatul resorbției trebuie apreciat în consecință (223,4 ; 6 = 37,2 u.). Prin urmare, raportînd cele două date, la aceeași cantitate de penicilină pe kilocorp administrată, în cazul injecției intramusculare se obțin 8 u./ml ser, iar autorii menționați obțin prin aplicarea de supozitoare cu masa Imhausen H, 37,2 u./ml ser (?!).

În ceea ce privește scăderea în timp a concentrației de penicilină din ser, luînd în considerare concentrația minimă utilă terapeutic de 0,03 u./ml ser, în unele cazuri am constatat concentrații terapeutice destul de ridicate și după 3 ore de la administrare; în alte cazuri după 1, 2 sau 3 ore concentrația serului în penicilină a scăzut sub cea utilă terapeutic. Se constată, prin urmare, mari variații în ceea ce privește viteza de eliminare a penicilinei resorbite.

Concluzii

Conservarea în timp a penicilinei în supozitoarele preparate cu unt de cacao în condițiile arătate este bună.

Emulginul EAP nu poate fi întrebuințat la prepararea supozitoarelor cu penicilină.

Viteza de resorbție a penicilinei din supozitoarele avînd ca bază untul de cacao este satisfăcătoare; concentrațiile sanguine maxime, în general, se obțin după 30 de minute de la administrare.

Se constată o inconstanță marcată în ceea ce privește eliminarea din sînge a antibioticului resorbit.

Datorită faptului că există variații importante și imprevizibile ale gradului de resorbție — legat de o serie de factori individuali —, precum și menținerea în limite terapeutice a penicilinei absorbite, fără a trage concluzii definitive, se pare că nu se recomandă administrarea penicilinei în supozitoare, în tratamentul infecțiilor generale grave. Apreciem că această cale de administrare a penicilinei poate fi luată în considerare în anumite afecțiuni ușoare, ca tratament de încheiere sau în scop preventiv al unor infecții secundare.

BIBLIOGRAFIE

1. NAUMANN H. — *Pharmazie*, 1956, nr. 6, p. 41—43.
2. NAUMANN H. — *Pharmazie*, 1956, nr. 1, p. 1—5.
3. * * * — Antibioticele, ed. a III-a, 1958, p. 75, 107, 115.
4. KELENTEY B., STENSZKY E. — *Pharmazie*, 1960, nr. 4, p. 158—161.
5. VARGAS L., IZQUIERDO C. A. B. — *Arch. Pharm.*, 1961, nr. 9, p. 153—163.
6. RITSCHEL W. A., ANTONY F. — *Pharmazeutische industrie*, 1961, nr. 23, p. 117—120.
7. RITSCHEL W. A., ANTONY F., RITSCHEL G. — *Pharmazeutische industrie*, 1961, nr. 23, p. 162—165.
8. GSTIRNER F. — Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Stuttgart, 1960, p. 502—503.
9. M. SCHIRM — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1954, nr. 94, p. 393. Citat de 8.
10. RUDELIUS B. — *Svensk. farm. T.*, 1953, vol. 57, p. 401. Citat de 8.
11. KJEL BACKE-HANSEN — *Arch. Pharm. Chemi*, 1957, nr. 64, p. 219, 235. Citat de 8.
12. GIACOMINI G., MASCITELLI E. — Somministratione dei farmazi per via rettale, tecnica di preparazione delle forme farmaceutiche, 56, 1954. Citați de 5.
13. TRANDAFILOV T., DRUMEV D., COJUHAROV P., HRISTOV K. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 3, p. 129—139.
14. GOODMAN L. S., GILLMAN A. — Bazele farmacologice și ale terapeuticii, Ed. medicală, București, 1960, p. 1 112—1 114.
15. RAMMELKAMP C. H., KEEFER C. S. J. — *Clin. invest.*, 1943, nr. 22, p. 425. Citați de 4.
16. GRAHAM B. E., MITT — *Science*, 1946, nr. 103, p. 364. Citați de 4.
17. ANDERSON D. C., JEWELL M. — *New Engl. J. Med.*, 1945, nr. 233, p. 485. Citați de 4.

18. GUNDERSEN F. O. — *Pharm. Acta Helv.*, 1949, nr. 24, p. 77. Citat de 6.
19. * * * — British Pharmacopeea, 1958, p. 88—89.
20. GRIGORIU ECATERINA — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 12, p. 739—744.
21. * * * — Farmacopeea romînă, ed. a VII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1956, p. 475—476.
22. POPESCU C. şi colab. — Conferinţa naţională de farmacie 29.VI—2.VII.1958, p. 315—322.

Articol intrat în redacţie la 17.VI.1964.

Indicele de clasificare : 615.418.1:615.779.932

РЕЗЮМЕ

И. Бан, В. Чокэнеля, Е. Читром.— ИССЛЕДОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ ПЕНИЦИЛЛИН

Исследовалась стабильность во времени, которой обладает пенициллин в супоозиториях, приготовленных с использованием масла какао и эмульгина АР в качестве эксципиентов с добавлением лаурисульфата натрия и цитрата натрия. Исследовалось также всасывание пенициллина из супозиториев при помощи метода определения концентрации пенициллина в крови.

RÉSUMÉ

I. Ban, V. Ciocănelea, E. Czitrom — ÉTUDE DES SUPOSITOIRES À LA PÉNICILLINE

On a étudié la stabilité à la longue de la pénicilline contenue dans les suppositoires ayant comme excipient du beurre de cacao et de l'émulgine AP, substances auxquelles on a associé du lauryl-sulfate de sodium et du citrate de sodium. On a aussi étudié la résorption de l'antibiotique inclus dans les suppositoires, étude rendue possible par la détermination de la concentration de la pénicilline du sang.

SUMMARY

I. Ban, V. Cicănelea, E. Czitrom — A STUDY OF PENICILLIN SUPPOSITORIES

The authors investigated the long term stability of penicillin in suppositories prepared with cocoa-butter and A P emulgin as excipients to which sodium laurysulfate and sodium citrate were added. The resorption of the antibiotic from the suppositories was also studied by determining the blood concentration of penicillin.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Ban, V. Ciocănelea, E. Czitrom — ÜBER PENIZILLINSTUHLZÄPFCHEN

Es wurde die Zeitbeständigkeit des Penizillins in Zäpfchen untersucht, die auf Grundlage von Cacaobutter und Emulgin A P mit einer Zugabe von Natrium Laurisulfuricum und Natrium Citricum zubereitet wurden. Es wurde ferner, über die Bestimmung des Blutpenizillingehaltes, die Absorption des Antibiotikums aus den Zäpfchen festgestellt.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 1, anul 1965

Pulicaria vulgaris Gaertner în tratamentul papilomatozei

E. Constantinescu, V. Baliţchi, I. Ciulei, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Medicina populară a dat indicaţii preţioase în dezvoltarea terapeuticii moderne, constituind o sursă preţioasă pentru îmbogăţirea arsenalului terapeutic cu medicamente. De exemplu, în tratamentul papilomatozei, medicina populară a folosit şi foloseşte, sub diverse forme, planta *Pulicaria vulgaris* Gaertner (1).

Deoarece în centrul preocupărilor disciplinei de farmacognozie stă studiul plantelor indigene cu acţiune citostatică, am considerat util să luăm în studiu şi această plantă, cunoscut fiind că papilomul este o tumoare benignă a ţesutului epitelial cutanat sau mucos, cu o bază de dezvoltare mai mare sau mai mică în ţesutul conjunctiv.

Această iniţiativă a fost stimulată şi de rezultatele bune şi fără recidivă, obţinute în tratamentul papilomatozei la oameni şi la animale, timp de

Fig. 1. — *a.* Netratat ; *b.* tratat.

14 ani, perioadă cînd s-au tratat 20 de cazuri de papilomatoză umană (fig. 1) și peste 30 de cazuri de papilomatoză animală [bovine și cabaline] (fig. 2 și 3).

Pulicaria vulgaris Gaertner (*Inula pulicaria* L., *Aster pulicaria* Scop., *Inula cylindrica* With., *Inula uliginosa* Sibth., *Inula prostrata* Gilib.) este o plantă mică (15—20 cm), ierbacee, anuală, din familia *Compositae*, răs-

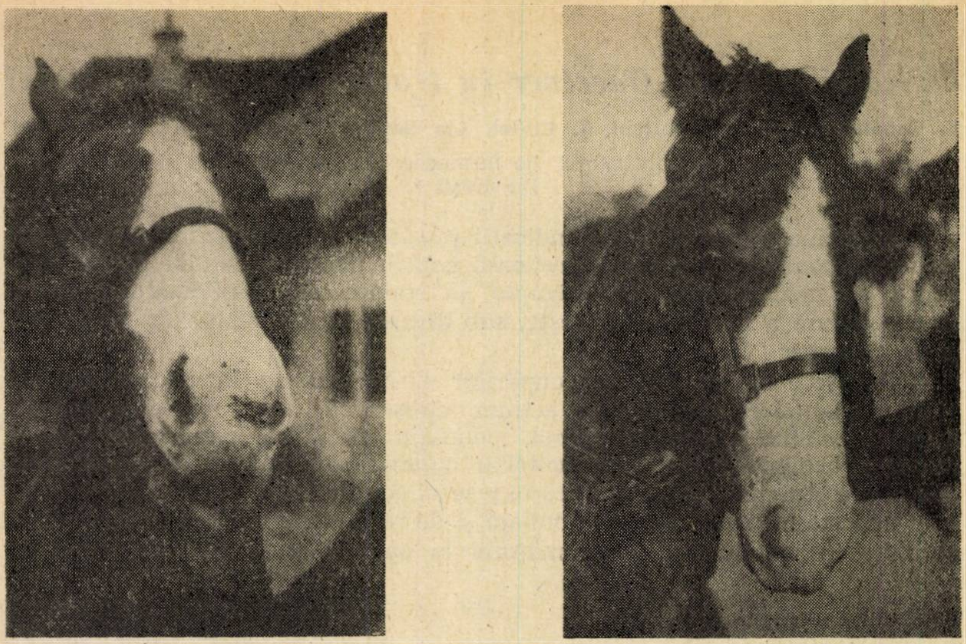


Fig. 2. — *a.* Netratat ; *b.* tratat.

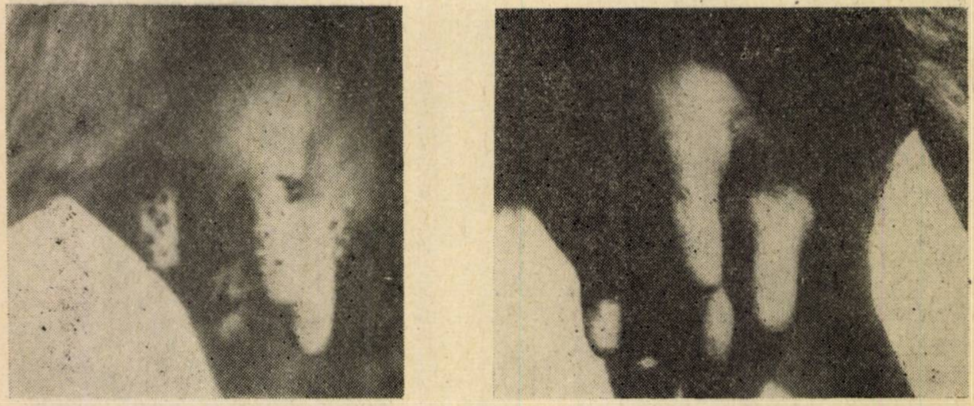


Fig. 3. — *a.* Netratat ; *b.* tratat.

pîndită pe lîngă ape, în lunci, pe terenuri inundabile și prin șanțurile drumurilor. La noi planta este cunoscută sub denumirea de puricariță, iarba purecelui, puricioasă și rozovă.

Plantă cu o rădăcină fibroasă, are tulpina erectă, ramificată, cenușiu-păroasă, pînă la glabră, cu frunze sesile, oblung lanceolate, întregi, rotunjite la bază, antodii galbene, izolate, cu flori ligulate, marginale și tubuloase centrale. Fructele sînt achene păroase cu papus biseriat. Întreaga plantă are un miros neplăcut (2—5).

Din literatură reiese că această specie nu este studiată din punct de vedere chimic, menționîndu-se că alte specii din același gen conțin tanin, inulină și ulei volatil (6, 7, 8).

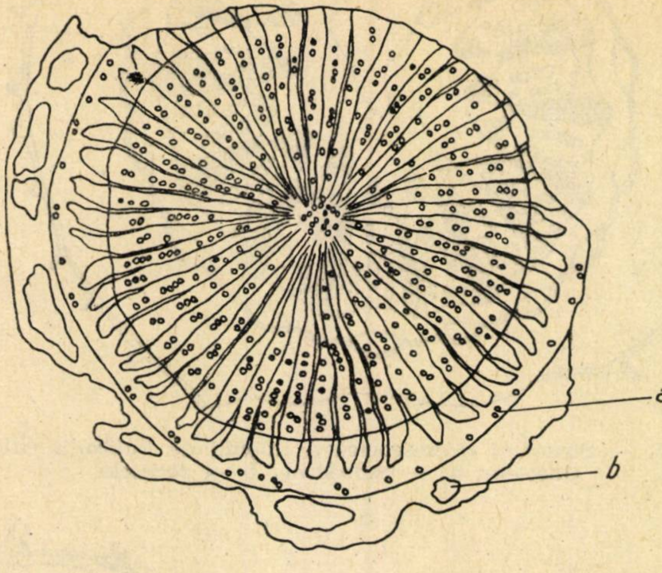


Fig. 4. — Structura microscopică a rădăcinii de *Pulicaria vulgaris* Gaertner. *a.* — fibre periciclice ; *b.* — canale.

Din cele relatate, apare necesitatea efectuării unui studiu farmacognostic al plantei respective, în vederea determinării principiului activ răspunzător de acțiunea terapeutică.

Ca material de studiu s-au folosit plante întregi recoltate în timpul înfloririi (1961—1963) din Raionul Timișoara, Regiunea Banat și Raionul Bistrița, Regiunea Cluj.

Studiul a fost efectuat pe baza analizei farmacognostice, care permite, pe lîngă stabilirea macro- și microscopică a caracterelor organelor plantei, și identificarea grupelor mai importante de principii active (9).

Rădăcina, din punct de vedere microscopic, se caracterizează printr-o structură secundară normală, cu lemnul foarte dezvoltat (fig. 4).

Tulpina, cu o structură secundară, prezintă fascicule liberolemnoase protejate la exterior de o calotă de fibre periciclice (fig. 5).

Frunza, cu o structură eterogen asimetrică, are ca elemente caracteristice peri tectori pluricelulari asemănători celor de la *Inula helenium* L (10) (fig. 6).

Analiza chimică calitativă ne-a permis să identificăm, în toate organele, ulei volatil, compuși steroidici și tanin.

Frunzele conțin, totodată, flavone și saponine, ultimele găsindu-se și în flori.

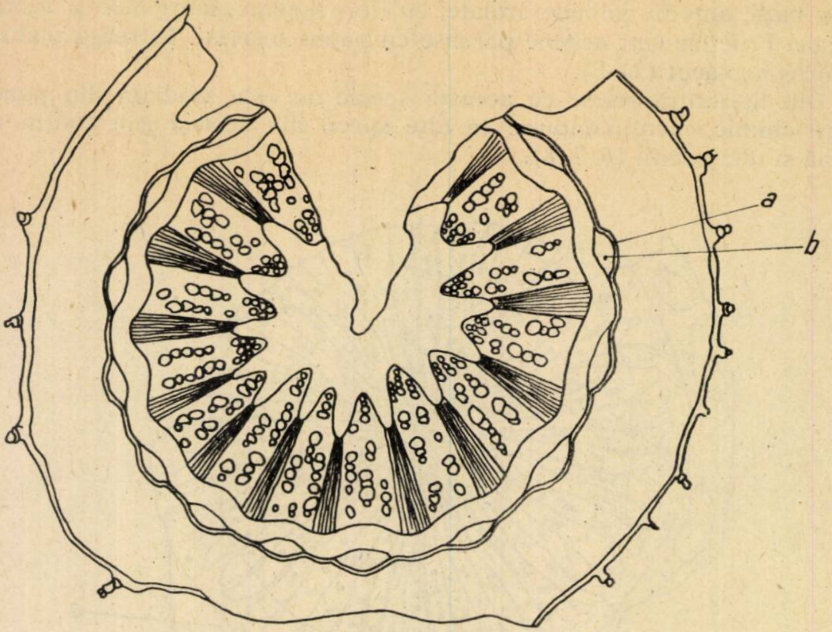


Fig. 5. — Structura microscopică a tulpinii de *Pulicaria vulgaris* Gaertner. *a.* — endoderm ; *b* — periciclu.

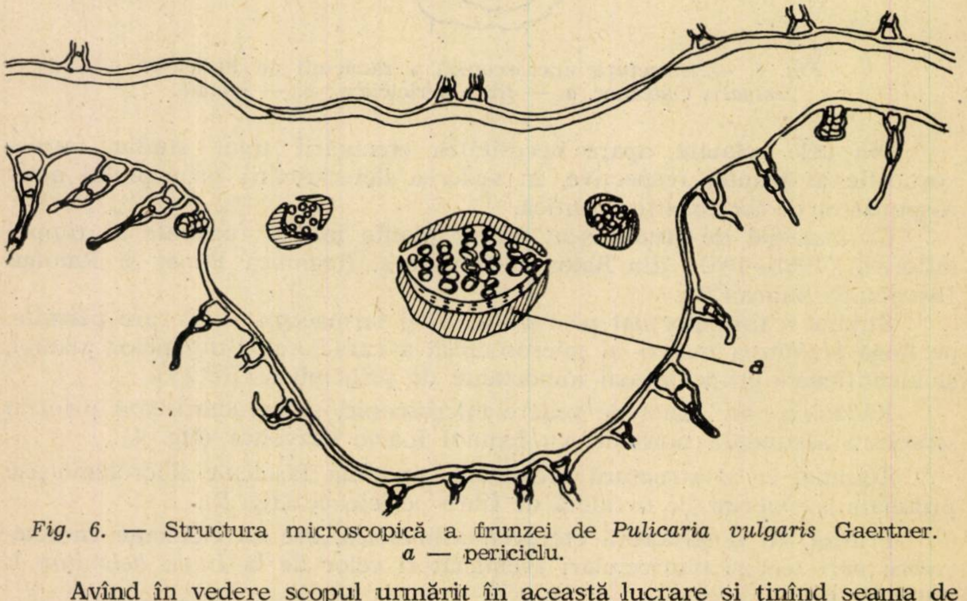


Fig. 6. — Structura microscopică a frunzei de *Pulicaria vulgaris* Gaertner. *a* — periciclu.

Avînd în vedere scopul urmărit în această lucrare și ținînd seama de legătura filogenetică cu planta *Inula helenium* L., am orientat studiul nostru chimic, în primul rînd, asupra uleiului volatil.

Conținutul în ulei volatil în organele subterane și supraterestre a fost determinat prin metoda gravimetrică (11), care ne-a condus la stabilirea valorii de 0,044 0 g% și 0,082 8 g%.

Ținînd seama de faptul că în uleiul volatil de *Inula helenium* L. constituentul principal este helenina (amestec de trei compuși: alantolactona, izoalantolactona și dihidroizoalantolactona), am urmărit, și în ulteiul izolat prezența acesteia.

Literatura mai menționează că helenina are proprietăți antihelmintice și antimicrobiene (12—15).

Identificarea heleninei din uleiul volatil, extras din partea supraterestră și organele subterane, a fost efectuată cu reactivii propuși de Jaretzky și Tunmann-Rosenthaler (16, 17) (tabelul I).

Tabelul I

Nr. crt.	Reactiv	Uleiul volatil din:		Reacția de culoare
		Organe subterane	Organe supraterestre	
1	Soluție sulfurică de vanilină 1 %	+	+	Roșie-violetă
2	Soluție sulfurică de p-dimetil-aminobenzaldehidă	+	+	Galbenă-portocalie
3	Acid sulfuric concentrat	+	+	Brună-deschis Brună-închis
4	Soluție KOH în CH_3OH	+	+	Brună-gălbuie
5	Cloroiodură de zinc	+	+	Roșiatică

Din uleiul volatil s-a izolat helenina prin recristalizări din alcool diluat, asupra căreia am efectuat reacțiile de mai sus, care ne-au condus la aceleași rezultate.

Fără a trage încă o concluzie asupra principiului activ cu acțiunea antipapilomatoasă, întrucît studiul chimic și farmacodinamic continuă, presupunem că și helenina contribuie la acțiunea terapeutică a extractelor apoase folosite.

Concluzii

În vederea stabilirii principiului activ datorită căruia infuziile și decocturile 10% ale plantei *Pulicaria vulgaris* Gaertner au acțiune pozitivă în tratamentul papilomatozei la oameni și animale, am efectuat primele cercetări, care ne-au condus la:

— izolarea și determinarea cantitativă a unui ulei volatil din organele subterane și supraterestre;

— identificarea și separarea heleninei din uleiul volatil, necitat în literatură;

— identificarea de compuşi steroidici şi tanin în toate organele plantei studiate. Frunzele şi florile mai conţin flavone şi saponine;
— stabilirea caracterelor microscopice ale rădăcinii, tulpinii şi frunzei.

BIBLIOGRAFIE

1. BALIŢCHI V. — *Rev. Sănătatea*, 1961, nr. 4, p. 24.
2. * * * — Flora R.P.R., vol. 9, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1964, p. 295.
3. PANŢU Z. — Plantele cunoscute de poporul romîn, Ed. Casei şcoalelor, Bucureşti, 1929, p. 239.
4. HEGI G. — Illustrierte Flora von Mitteleuropa, vol. 6/1, Ed. A. Pichler's Wittwe şi Sohn, Viena, p. 487.
5. SCHLECHTENDAL D. F. L., LENGETHAL L. R. — Flora von Deutschland, vol. 29/1, Ed. E. Köhler, 1887, p. 146.
6. REUTTER L. — Traité de Matière médicale, Ed. J. B. Baillère, Paris, 1923, p. 898.
7. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, vol. 2, Ed. G. Fischer, Jena, 1931, p. 1 219.
8. KARRER W. — Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Ed. Birckhäuser, Basel, Stuttgart, 1958, p. 213.
9. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., SOMMER LIA, GRIGORESCU E. — Analiza farmacognostică, metodă practică pentru studiul produselor vegetale, Lucrările Conferinţei naţionale de farmacie, Bucureşti, 1963.
10. CIONGA E., SOMMER LIA — *Farmacia (Buc.)*, 1960, vol. VIII, nr. 2, p. 167.
11. KLEIN G. — Handbuch der Planzenanalyse, vol. III, Ed. Springer, Viena, 1931, p. 561.
12. KLOEBER L. — *Pharmazie*, 1950, nr. 1, p. 42.
13. OZEKI S., KOTAKE M., HAYASI K. — *Proc. Imp. Acad.*, 1936, vol. 12, p. 233.
14. SEKERA A., RAHM J. — *Čsl. farm.*, 1953, vol. 2, p. 22.
15. MADAUS G. — *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*, vol. 2, Ed. G. Thieme, Leipzig, 1938, p. 1 625.
16. TUNMANN-ROSENTHALER — Pflanzenmikrochemie, ed. a II-a, Ed. Bornträger, 1931, p. 337.
17. JARETZKY R. — *Arch. Pharm.*, 1942, vol. 280, nr. 6, p. 236.

Articol intrat în redacţie la 5.VI.1964.

Indicele de clasificare: 615.32 Pulicaria vulgaris Gaertner: 616—006.52

РЕЗЮМЕ

Е. Константинеску, В. Балицкий. И. Чулей, Лиа Зоммер, Мария Репта, С. Форстнер.
PULICARIA VULGARIS GAERTNER ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛОМАТОЗА

Инфузии и декокты растения *Pulicaria vulgaris Gaertner* облдают положительным действием при лечении папиломатоза у людей и животных. Для уточнения действующего начала этого растения, авторы выделили и подвергли количественному определению содержание одного из летучих масел этого растения в его под-и надпочвенных органах, идентифицировали и отделили геленин — вещество, о содержании которого в этом летучем масле не упоминается в литературе, выделив также стероидные производные и танин из всех органов этого растения. Листья и цветы *Pulicaria vulgaris Gaertner* содержат также флавоны и сапонины.

RÉSUMÉ

E. *Constantinesco, V. Baliţchi, I. Ciuleï, Lidia Sommer, Maria Repta, S. Forstner* — LA *PULICARIA VULGARIS* GAERTNER DANS LE TRAITEMENT DE LA PAPILLOMATOSE

Les infusions et les décoctions de la plante *Pulicaria vulgaris* Gaertner exercent une action positive dans le traitement de la papillomatose de l'homme et des

animaux. Afin de préciser le principe actif de cette plante, de ses organes souterrains et terrestres, les A. ont isolé et déterminé quantitativement une hutte volatile. A partir de cette huile volatile ils ont identifié et séparé l'hélénine, une substance non citée dans la littérature ; ils ont — en outre — isolé des composés stéroïdiques et du tanin, de tous les organes de la plante étudiée. Les feuilles et les fleurs contiennent, en plus, des flavones et des saponines.

SUMMARY

E. Constantinescu, V. Baliţchi, I. Ciulei, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner — *PULICARIA VULGARIS* GAERTNER, IN THE TREATMENT OF PAPILOMATOSIS

Infusions and decoctions of the plant *Pulicaria Vulgaris* Gaertner have a positive effect in the treatement of papillomatosis in man and animals. In view of defining the active principle of this plant, the A. isolated and carried out the quantitative determination of a volatile oil from the aerial and underground parts, identified and separated helenin which has not been cited in literature from the volatile oil ; steroid compounds and tanin were also isolated from all parts of the plant. The leaves and flowers also contain flavones and saponins.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Constantinescu, V. Baliţchi, I. Ciulei, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner — *PULICARIA VULGARIS* GAERTNER IN DER BEHANDLUNG DER PAPILLOMATOSE

Die Infuse und Dekokte der Pflanze *Pulicaria vulgaris* Gaertner sind von günstiger Wirkung bei der Behandlung der Papillomatose bei Mensch und Tier. Zwecks Feststellung des Wirkstoffes dieser Pflanze stellten Verff. in den unter- und überirdischen Organen der Pflanze ein fluchtigen Öl dar und bestimmten es mengemässig, sie identifizierten ferner im fluchtigen Öl und entzogen demselben das Helenin, einen im Schrifttum nicht vorkommenden Stoff, und stellten aus allen Organen der untersuchten Pflanze Steroidverbindungen und Tannin dar. Die Blätter und Blüten enthalten noch Flavone und Saponine.

REFERATE

DESPRE DESCOMPUNEREA TETRACAINEI (DICAINEI), **E. Zöllner-Iván,** Acta pharm. hung., 1964, vol. 34, nr. 4, p. 145—151

I. Diazoreacţia soluţiilor de tetracaină (dicaină) sterilizate la cald este, de obicei, mai mult sau mai puţin pozitivă, ceea ce denotă o scindare hidrolitică a grupei butil. Gradul de descompunere a substanţei este exprimabil cantitativ prin diazotarea aminei primare, cuplarea cu timol şi măsurarea absorbţiei coloraţiei.

Scindarea grupei butil este independentă de reacţia soluţiei cu pH = 2—6; tratarea la 120°, timp de 30 de minute, provoacă o descompunere în proporţie de 0,5%, iar după 5 ore de 3,5%. Tratarea la cald a substanţei solvite în HCl n are ca urmare o descompunere şi mai avansată, cînd, probabil, prin decarboxilare, substanţa se transformă în anilină.

II. Prin determinări spectrofotometrice se poate urmări natura descompunerii soluţiilor de tetracaină (dicaină), tratate la cald. Pe lîngă spectrul de absorbţie a substanţei nedescompuse, se pot determina şi curbele, atît ale materiei saponificate (acid butilaminobenzoic), cît şi ale substanţei decarboxilate (butil-anilină).

Spectrele arată o stabilitate pentru acele soluţii cu pH = 4—6 care au fost

sterilizate în mod obişnuit. Descompunerea hidrolitică nici în acel caz nu este mai mare, cînd, în urma tratamentului termic, apar floculaţii. Din contră, precum s-a arătat mai sus, în soluţie clorhidrică (HCl n), tetracaina (dicaina) se descompune foarte uşor. O conservare la temperatura camerei timp de 6 săptămîni provoacă o hidroliză în proporţie de 50%; prin tratament termic, pe prim plan apare descompunerea tetracainei (dicainei) în butilanilină, iar această descompunere poate fi integrală în cîteva ore.

A. Schweiger

DESPRE PERFUZII CU GLUCOZĂ ŞI BICARBONAT DE SODIU, **H. Wollmann, Chr. Wollmann,** Pharmazie, 1963, nr. 18, p. 483

Asocierea de glucoză şi bicarbonat de sodiu în soluţii injectabile, care se aplică sub formă de perfuzii, mai ales în pediatrie, ridică probleme de preparare, mai ales în ceea ce priveşte sterilizarea la cald. Din cauza mediului alcalin, rezultat în soluţii de bicarbonat de sodiu la cald, glucoza suferă un proces de descompunere profund, care se manifestă, în primul rînd, printr-o coloraţie puternică şi un miros accentuat de caramel. Autorii analizează sumar condiţiile de descompunere a glucozei la sterilizarea la cald în mediu acid şi alcalin, cît şi descompunerile care au loc în prezenţa de bicarbonat de sodiu, cînd aciditatea rezultată din descompunerea glucozei în mediu alcalin reacţionează cu bicarbonatul de sodiu antrenînd pierderi de bioxid de carbon. Încălzirea, creşterea concentraţiei de bicarbonat de sodiu, ca şi a glucozei măresc gradul de descompunere, după cum s-a stabilit experimental prin rezultatele expuse tabelar.

Pentru astfel de soluţii, rămîne — după autori — ca singură metodă de preparare filtrarea prin materiale bacteriologice („sterilizarea“ prin filtrare) în condiţii de lucru aseptice.

Ca o variantă de preparare, mai accesibilă în condiţiile de lucru din farmacii, se dă prepararea a două soluţii aparte, în care substanţele prescrise (bicarbonatul de sodiu şi glucoza) se dizolvă fiecare în parte în jumătate din cantitatea de apă prescrisă, iar soluţiile se amestecă în condiţii aseptice înainte de întrebuinţare.

În acelaşi timp, se studiază gradul de descompunere a glucozei la sterilizarea la 120° la un pH cuprins între 5,0 şi 9,0.

După rezultatele obţinute, gradul de descompunere foarte scăzut la pH=5,0 creşte proporţional cu concentraţia ionilor de hidroxil, fiind însoţit în mediu alcalin de acidifierea soluţiei şi de coloraţii.

N. Stanciu

ACŢIUNEA UNOR PRINCIPII ACTIVE DIN *AESCULUS HIPPOCASTANUM* ASUPRA PERMEABILITĂŢII CAPILARE, **L. Gracza, E. Molnár,** Acta pharm. hung., 1964, nr. 2, p. 79—81

În comparaţie cu rutina, s-a studiat acţiunea de influenţare a permeabilităţii capilare, exercitată de prescigenina Merkel şi escina.

S-a stabilit că, prescigenina Merkel, preparată pentru uz terapeutic, nu influenţează, în mod semnificativ, permeabilitatea capilarelor pielii.

Rezultatele cercetărilor asupra escinei, prin aplicarea metodei albastrului de tripan, au confirmat întru totul constatările lui Vogel şi Uebel despre acţiunea evidentă de micşorare a permeabilităţii.

A. Schweiger

FARMACIA
vol. XIII, nr. 1, anul 1965

Studiu comparativ al streptomicinei, dihidrostreptomicinei și bis-α-oxistreptomicilaminei

Acțiunea pe musculatura netedă, cardiacă și joncțiunea neuromusculară

Gh. Niculescu, E. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea

Pornind de la observația lui Molitor (14), care a demonstrat pentru prima dată că unele antibiotice produc bloc neuromuscular, numeroși cercetători au studiat și efectul altor antibiotice asupra transmiterii neuromusculare, încercînd, în același timp, să aducă lămuriri ale mecanismului de acțiune.

Astfel, s-a cercetat efectul blocant neuromuscular al streptomicinei, dihidrostreptomicinei, viomicinei, kanamicinei, polimixinei, neomicinei și a altor antibiotice. (1, 2, 5, 7, 9, 14, 19) pe diferite modele experimentale *in situ* sau *in vitro*. Rezultatele arată că aceste antibiotice produc efecte blocante, acțiunea cea mai intensă prezentînd-o neomicina, urmată de streptomicină, dihidrostreptomicină, celelalte avînd un efect mult mai redus.

S-a constatat că blocul neuromuscular produs de antibiotice este antagonizat de ionii de calciu și prostigmină, fiind sinergic cu cel produs de d-tubocurarină.

Aceste rezultate prezintă un deosebit interes pentru clinică, deoarece s-au produs numeroase accidente după întrebuințarea de doze mari de antibiotice, accidente caracterizate prin insuficiență respiratorie. Ele au fost mult mai frecvente, în special după administrarea streptomicinei și neomicinei, în timpul sau după intervențiile chirurgicale la care s-a folosit d-tubocurarina ca medicație adjuvantă în anestezie.

În aceste cazuri, mai ales dacă antibioticul s-a administrat pe cale intraperitoneală și deci s-a realizat o absorbție rapidă, urmată de concentrații sanguine ridicate — efectul blocant al d-tubocurarinei a fost potențat prin antibiotic și s-a produs, în numeroase ocazii, un bloc neuromuscular, urmat de insuficiență respiratorie, care a necesitat intubarea bolnavului și prelungirea respirației artificiale după operație (8, 13).

Pe de altă parte, s-a dovedit, experimental, că unele antibiotice produc blocarea și la nivelul altor sinapse colinergice în afară de placa motorie. Astfel, Ramos și colab. (18) au arătat că streptomicina, neomicina și viomicina produc blocarea și la nivelul sinapselor ganglionilor vegetativi. De asemenea, s-a dovedit că aceste antibiotice diminuează activitatea inimii izolate și scad răspunsul duodenului de șobolan izolat la acțiunea ionilor de bariu.

Activitatea ganglionară cea mai intensă o prezintă neomicina și streptomicina, iar față de contractura prin bariu și pe inimă, cele mai active au fost kanamicina și neomicina.

În lucrarea de față, ne-am propus să studiem, comparativ, efectul pe musculatura netedă, cardiacă și joncțiunea neuromusculară a trei compuși: streptomicina (SM), dihidrostreptomicina (DS) și a unui dimer al streptomicinei-bis-α-oxistreptomicilamina.

Dimerul menționat este rezultat din unirea a două molecule de streptomicină. Acest compus apare în anumite condiții în procesul de fabricație al SM și se pare, după cercetările lui Keller și colab. (10), că prezența sa în șarja respectivă ar condiționa toxicitatea mai mică sau mai mare a acesteia. S-a probat că dimerul are aceeași activitate antibacteriană ca SM, însă este mult mai toxic decît acesta. Faptul că între diferitele șarje de DS nu există variații mari de toxicitate, așa cum se întîmplă la SM, s-ar explica prin imposibilitatea formării unui dimer, deoarece DS are grupările aldehidice hidrogenate.

Material și metodă

Am folosit ca substanțe SM și DS sub formă de sulfat, bis-α-streptomicilamina, în soluții apoase preparate înainte de experimentare. Toate concentrațiile au fost exprimate în streptomicină sau dihidrostreptomicină-bază.

a) *Acțiunea blocantă neuromusculară* s-a cercetat pe preparat frenic-diafragm de șobolan după metoda Bülbring (4, 20) în soluție Tyrode cu glucoză 2‰. Excitațiile s-au făcut cu un curent de 6 V, 0,1 secunde și cu o frecvență de 10/minut.

b) *Antagonizarea acțiunii acetilcolinei pe intestin izolat de cobai.* Cercetarea s-a făcut pe ileon terminal de cobai la 37° în soluție Tyrode. Acetilcolina folosită a fost în concentrație de 10^{-6} g/ml, iar substanțele de cercetat în diferite concentrații. Antibioticul s-a introdus cu un minut înainte de acetilcolină, iar aceasta a fost ținută în contact cu preparatul timp de două minute.

c) *Antagonizarea contracturii prin clorură de bariu.* S-a cercetat pe duoden izolat de șobolan la 37° în soluție Tyrode. S-au provocat contracții ale preparatului cu clorură de bariu, în concentrație de 2×10^{-5} g/ml în soluție fiziologică, procedîndu-se ca la punctul b.

d) *Acțiunea asupra mușchiului cardiac.* S-a lucrat pe inimă de broască — preparat Straub —, încercîndu-se diferite concentrații de antibiotic în soluție Ringer.

Rezultate

a) *Acțiunea blocantă neuromusculară.* Dintre cele trei substanțe, efectul cel mai intens l-a prezentat dimerul, care reduce la jumătate contracția în concentrație de 0,064 mg/ml, urmat de SM la 0,98 mg/ml și de DS la 1,25 mg/ml.

b) *Antagonizarea acțiunii acetilcolinei pe intestin izolat.* Ca și în cazul acțiunii blocante neuromusculare, compusul cel mai activ a fost dimerul, care reduce cu 50% contracția produsă prin acetilcolină a ileonului termi-

nal de cobai la concentrația de 0,925 mg/ml, urmat de SM cu concentrația de 1,70 mg/ml și de DS cu concentrația de 2,70 mg/ml.

c) *Antagonizarea contracturii prin clorură de bariu.* Este, de asemenea, mai intensă în cazul dimerului, care, în concentrație de 1,10 mg/ml, reduce la 50% contracția, față de SM (3,00 mg/ml) și de DS (7,00 mg/ml) mai puțin active.

d) *Acțiunea asupra mușchiului cardiac.* Se traduce prin scăderea amplitudinii, însoțită de bradicardie și uneori după doze mai mari de aritmie. Reducerea amplitudinii contracției este mai intensă la dimer, la care doza care reduce cu 50% este de 0,18 mg/ml, urmată apoi de streptomicină (1,55 mg/ml) și dihidrostreptomicină (2,55 mg/ml).

La doze mai mari în care efectul este foarte intens, revenirea la amplitudinea normală după înlăturarea substanței se face mai greu, necesitînd spălări repetate și un timp mai mare (30—40 de minute).

Discuții

Din rezultatele prezentate, reiese că pe toate modelele experimentale încercate dimerul este cel mai activ, fiind urmat de streptomicină și dihidrostreptomicină. Dacă activitatea antibariu și antiacetilcolinică se manifestă la concentrații apropiate pentru fiecare dintre cele trei substanțe, în cazul efectului blocant neuromuscular și cardiac se observă o separare foarte marcată a dimerului față de cele două antibiotice care sînt mult mai puțin active.

Comparînd efectele celor trei compuși asupra inimii, intestinului și joncțiunii neuromusculare, cu toxicitatea lor acută la șoarece, se constată o succesiune asemănătoare, dimerul fiind cel mai toxic, iar dihidrostreptomicina, cea mai puțin toxică. Astfel toxicitatea acută intravenoasă la șoarece a dimerului este de 15,5 mg/kilocorp ; a streptomicinei, 142 mg/kilocorp, iar a dihidrostreptomicinei 220 mg/kilocorp.

Keller și colab. (11) au arătat pentru prima dată că streptomicina și alte antibiotice au proprietatea de a forma chelați cu calciu ionizabil, încercînd să explice, prin aceasta, fenomenele neurotoxice, acusticovestibulare ale streptomicinei și dihidrostreptomicinei. Brink (3) a arătat că potențialul de membrană al plăcii motorii depinde de conținutul în calciu ionizabil și deci antibioticele ar putea să producă paralizia prin scăderea calciului. O dovadă a acestui mecanism este faptul că ionii de calciu în exces înlătură însă numai parțial, blocul produs de antibiotice.

Cercetări mai recente (12), efectuate cu streptomicină și alte antibiotice pe tibial anterior de pisică, au arătat că depresiunea motorie are un caracter bifazic : o fază inițială scurtă de blocaj competitiv, urmată de o depolarizare prelungită asociată cu scăderea calciului.

De asemenea, Corrado (6) arată că SM are efecte gangliobIocante, care par a fi datorite, atît unui mecanism competitiv față de acetilcolină, cît și lipsei de calciu ionizabil.

Acțiunea blocantă neuromusculară a dimerului, ca și cea a streptomicinei și dihidrostreptomicinei este antagonizată de excesul de calciu și de neoezerină. Mecanismul de acțiune este deci asemănător. Se constată însă că, spre deosebire de streptomicină, dimerul este mult mai activ, atît ca blocant neuromuscular, cît și pe celelalte organe.

Prezența sa în diferite preparate de streptomicină, pe lîngă modificarea efectului toxic care este datorit acțiunii curarizante (15) poate interveni și în activitatea cardiacă sau la nivelul musculaturii netede și, probabil, la nivelul altor formațiuni.

Concluzii

1. Sulfatul de streptomicină, sulfatul de dihidrostreptomicină și dimerul streptomicinei (bis-α-oxistreptomicilamina) antagonizează efectele acetilcolinei și clorurii de bariu pe intestin izolat.

2. Cei trei compuși au, de asemenea, efecte de diminuare a activității inimii izolate de broască și acțiune curarizantă pe preparat frenic-diafragm de șobolan.

3. În toate tipurile de experimentare dimerul este cel mai activ, fiind urmat de streptomicină și dihidrostreptomicină.

BIBLIOGRAFIE

1. BAISSET A., LARENG L., PUIG G. — *Anesthésie-Analg.*, 1962, vol. 19, nr. 4, p. 813—825.
2. BRASIL O. V., CORRADO A. P. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, vol. 120, p. 452.
3. BRINK F. — *Pharmacol. Rev.*, 1954, nr. 6, p. 243.
4. BÜLBRING E. — *Brit. J. Pharmachol.*, 1964, nr. 1, p. 38.
5. BOISSIER J. R., DUMONT C. — *Therapie*, 1961, nr. 6, p. 896—933.
6. CORRADO A. P. — *Arch. int. Pharmachol.*, 1958, vol. 69, p. 166—177.
7. CORRADO A. P., RAMOS A. O., DE ESCOBAR C. T. — *Arch. int. Pharmachol.*, 1959, vol. 121, p. 380.
8. FIRK G. C. — *Brit. Med. J.*, 1961, nr. 1, p. 556.
9. JINDAL M. N., DESHPANDE V. R. — *Brit. J. Pharmachol.*, 1960, nr. 15, p. 506—509.
10. KELLER H., KRÜPE W., SOUS H., MUCKTER H. — *Artzneimittel-Forsch.*, 1956, nr. 10, p. 585.
11. KELLER H., KRÜPE W., SOUS H., MUCKTER H. — *Artzneimittel-Forsch.*, 1956, nr. 6, p. 61.
12. KULIKOVSKI P., SZRENIAWSKI Z. — *Arch. int. Pharmachol.*, 1963, nr. 3—4, p. 549—560.
13. MANN L. S., LEVIN M. — *J. Amer. med. Ass.; Arch. Surg.*, 1960, vol. 81, p. 690—698.
14. MOLITOR H. și colab. — *Pharmachol. Rev.*, 1950, nr. 2, p. 1.
15. NICULESCU GH., MANOLESCU EM., MANOLESCU ALINA, CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA — *Fiziol. norm. și pat.*, 1964, 6.
16. NICULESCU GH. — *Stud. Cercet. Biochim.*, 1960, nr. 4, p. 385.
17. PLANELIES H., HARITONOVA A. — Fenomenele secundare ale antibioterapiei infecțiilor bacteriene, Ed. medicală, București, 1963.
18. RAMOS L., BUSTRS R. E., DE LUCA A. M., RAMOS A. — *Rev. Braz. Biol.*, 1962, vol. 22, nr. 3, p. 221—226.
19. ZOLOTUHIN A. — *Antibiotiki*, 1963, nr. 4.
20. WALTER R. — *Acta Biol. Med. Germ.*, 1960, vol. 5, nr. 2, p. 117.

Articol intrat în redacție la 20.IV.1964.

Indicele de clasificare : 615.779.93

РЕЗЮМЕ

Г. Никулеску, Э. Манолеску, Елена Кристя, Лучия Мургу, Кристинел Еня. — СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРЕПТОМИЦИНА, ДИГИДРОСТРЕПТОМИЦИНА И БИС-АЛЬФАОКСИСТРЕПТОМИЦИЛАМИНА. ДЕЙСТВИЕ НА ГЛАДКУЮ СЕРДЕЧНУЮ МУСКУЛАТУРУ И НА НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ.

Авторы исследовали действие стрептомицина, дигидрострептомицина и одного димера стрептомицина: бис-альфаоксистрептомициламина на препарат диафрагмальный нерв-диафрагма, выделенный у крысы, на изолированное сердце лягушки, а также и на вызываемые ацетилхолином и хлористым барием сокращения изолированной тонкой кишки, исследуя также и механизм этого действия.

Результаты показали, что все эти три препарата оказываются активными при всех произведенных опытах, обусловливая нейромышечную блокаду, снижение сердечной деятельности, а также и снижение сокращений изолированной тонкой кишки после действия на нее ацетилхолина и хлористого бария.

Наибольшим действием обладает бис-альфаоксистрептомициламин, после чего следуют стрептомицин и дигидрострептомицин.

RÉSUMÉ

Gh. Nicolesco, E. Manolesco, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — ETUDE COMPARATIVE DE LA STREPTOMYCINE, DE LA DIHYDROSTREPTOMYCINE ET DE LA BIS-α-OXYSTREPTOMYCYLAMINE. LEUR ACTION SUR LA MUSCULATURE LISSE, LE MUSCLE CARDIAQUE ET SUR LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE

On étudie les effets de la streptomycine, de la dihydrostreptomycine et d'un dimère de la streptomycine — la bis-α-oxystreptomycylamine — sur la préparation phréno-diaphragme de rat, sur le coeur de grenouille isolé ainsi que sur la contraction de l'intestin isolé, contraction realisée par l'action de l'acéthylcholine et du chlorure de baryum. On étudie aussi le mécanisme de ces actions.

Les résultats démontrent que ces trois substances sont actives dans tous les types d'éxperience mentionnés, produisant des effets de blocage neuro-musculaire, la diminution de l'activité cardiaque et la réduction de la contraction de l'intestin isolé, contraction réalisée par l'acethylcholine et le chlorure de baryum.

Les effets les plus intenses sont provoqués par la bis-α-oxystreptomycylamine, suivie — en ordre — par la streptomycine et la dihydrostreptomycine.

SUMMARY

Gh. Niculescu, E. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — COMPARATIVE SURVEY OF STREPTOMYCIN, DIHYDROSTREPTOMYCIN AND BIS-α-OXYSTREPTOMYCILLAMINE ACTION ON THE SMOOTH MUSCLES, THE MYOCARDIUM AND THE NEUROMUSCULAR JUNCTION

The authors studied the effects of streptomycin and of a dimer of streptomycin- bis alpha-oxystreptomycillamine on the phrenic-diaphragm preparation in the rat, isolated frog's heart and on the cetylcholine — and barium chloride — induced contraction of the isolated intestine as well as the mechanism of these actions.

Results showed that the three substances are active in all the above mentioned types of experiments, producing neuromuscular blocking effects, a decrease in cardiac activity and a slacking of the acetylcholine — and barium chloride — induced contraction of the isolated intestine.

The strongest effects were due to bis-alpha-oxystreptomycillamine, followed by streptomycin and dihydrostreptomycin.

ZUSAMMENFASSUNGEN

Gh. Niculescu, E. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG VON STREPTOMYCIN, DIHYDROSTREPTOMYCIN UND BIS-α-OXYSTREPTOMYCILAMIN. EINWIRKUNG AUF DIE GLATTE MUSKULATUR, DEN HERZMUSKEL UND DIE NERVEN-MUSKELVERBINDUNG

Es werden die Auswirkungen von Streptomycin, Dihydrostreptomycin und einem Streptomycindimer, Bis-α-Oxystreptomycilamin, auf das Phrenikus- Zwerchfellpräparat der Ratte, auf das isolierte Froschherz sowie auf die Kontraktion des isolierten Darms unter Einwirkung von Acetylcholin und Bariumchlorid sowie deren Wirkungsmechanismus behandelt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die drei Stoffe bei allen Typen der erwähnten Versuche wirksam sind, indem sie Blockwirkungen auf die neuromuskulären Verbindungen, Herabsetzung der Herztätigkeit und Abschwächung der Kontraktion des isolierten Darmes auf Acetylcholin und Bariumchlorid herforrufen.

Die stärksten Wirkungen ruft Bis-α-Oxystreptomycilamin hervor, hierauf folgen Streptomycin und Dihydrostreptomycin.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 1, anul 1965

Cercetări fitochimice asupra plantei Berberis koreana *Palib.*

P. Petcu

Lucrare efectuată la Catedra de farmacognozie a Facultății de farmacie, Cluj

Cercetările farmacodinamice de pînă acum (9, 41, 42), cît și cele în curs, făcute asupra plantei indigene *Berberis vulgaris* L., ne duc la convingerea că unii dintre alcaloizii izolați din această plantă vor putea fi utilizați, în viitor, în terapie, pe scară largă, cu acțiune colagogă, coleretică, hipotensivă, favorizînd scăderea progresivă a bilirubinei și colesterolului.

Deoarece acești alcaloizi se găsesc în toate *Berberidaceele* în proporții diferite și avînd în vedere că din numărul mare de specii de *Berberis* (circa 175), răspîndite prin Asia centrală și răsăriteană, sudul Americii și mai puține în nordul Americii, Europei și Africii (33), numai puține au fost studiate (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31), se impune necesitatea lărgirii cunoștințelor asupra conținutului în alcaloizi și la celelalte specii de *Berberis* nestudiate, care sînt aclimatizate și cultivate în Grădina botanică din Cluj.

Pentru a nu ne limita numai la *Berberis vulgaris* și pentru a contribui la lărgirea orizontului de cunoștințe care se referă la flora străină, în condițiile de adaptare ale mediului din țara noastră, ne-am propus ca în lucrarea de față să determinăm conținutul în alcaloizi totali și parțiali, conținutul în vitamină C și identificarea flavonoidelor la *Berberis koreana* Palib., în diferite perioade de vegetație, pentru a vedea, în mod comparativ cu *Berberis vulgaris* L., care este mai bogată în alcaloizi.

Considerații botanice

Berberis koreana Palib. (1, 13, 33, 34) se prezintă sub forma unui arbust de 2 m înălțime, cu ramurile sulcate, roșiatice și păroase, brun închise în anul al doilea, cu spinii de obicei simpli sau tripartiți, lungi de 0,5—1 cm. Frunzele obovate sau eliptice, lungi de 2,5—7 cm, rotunjite la vîrf, iar la bază cuneate, cu marginea dens spinos serulată, mai pale și reticulate pe fața inferioară, semicoriacee la maturitate. Inflorescența în raceme scurte și dense, cu pedunculul zvelt, lung de 2—3,5 cm, iar pedicelul de 0,4—0,6 cm lungime. Fructul subglobulos, lung de 0,7 cm, de culoare roșie aprinsă.

Originea : *Coreea.*

Materialul de cercetat

Materialul experimental, necesar cercetărilor, a fost recoltat din Grădina botanică a Universității „Babeș-Bolyai" din Cluj, după cum urmează: scoarța tulpinii recoltată în lunile mai și iulie 1959 și noiembrie 1958, de pe tulpini de 2—5 cm diametru; scoarța rădăcinii, în luna mai 1959 și octom-

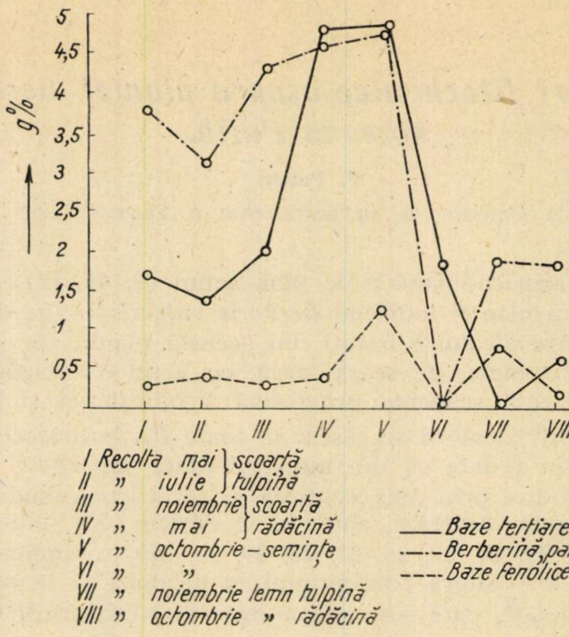


Fig. 1.

brie 1958, recoltată de pe rădăcini de 0,5—2 cm diametru; semințele recoltate în luna octombrie 1958; lemnul tulpinii, recoltat în luna noiembrie 1958; lemnul rădăcinii, recoltat în luna octombrie 1958.

Materialul a fost supus uscării, după recoltare, pe rame de site din sîrmă galvanizată și uscate la aer. După uscare, materialul a fost pulverizat, fără reziduu la gradul de finețe al sitei IV, apoi conservat în borcane cu dop șlefuit.

Fructele au fost recoltate la 10 iunie și 28 octombrie 1958, iar frunzele în luna iunie, iulie și octombrie 1958 și iunie, iulie 1959 și determinate imediat după recoltare.

Partea experimentală

1. *Identificarea alcaloizilor.* Alcaloizii au fost identificați în diferitele organe ale plantei prin reacții chimice (8,12) și microchimice (2, 39) și s-a constatat că dintre organe scoarța rădăcinii dă reacții intens pozitive. Scoarța tulpinii, semințele, lemnul tulpinii și rădăcinii dau reacții pozitive, iar frunzele, florile și fructele sînt lipsite de alcaloizi, fapt care concordă cu rezultatele lui T. Goina (8) obținute la *Berberis vulgaris* L.

Tabelul I

Conţinutul în alcaloizi (în g %)

Principii activi	Scoarţa tulpinii			Scoarţa rădăcinii		Seminţe	Lemnul tulpinii	Lemnul rădăcinii
	Mai	Iulie	Noiembrie	Mai	Octombrie	Octombrie	Noiembrie	Octombrie
Berbamină şi oxiacantină	1,702 9	1,396 6	2,022 2	4,869 9	4,880 8	1,850 0	0	0,395 3
Berberină şi palmatină	3,865 3	3,229 9	4,412 5	4,783 2	4,856 7	0	1,941 5	1,900 1
Baze fenolice	0,264 8	0,386 7	0,353 0	0,458 9	1,267 8	0	0,882 5	0,176 5
Alcaloizi totali	5,833 0	5,007 2	6,787 7	10,112 0	11,005 3	1,850 0	2,824 0	2,471 9

Tabelul II

Repartizarea alcaloizilor din *Berberis koreana* Palib.

Principii activi	Scoarţa tulpinii			Scoarţa rădăcinii		Seminţe	Lemnul tulpinii	Lemnul rădăcinii
	Mai	Iulie	Noiembrie	Mai	Octombrie	Octombrie	Noiembrie	Octombrie
	%	%	%	%	%	%	%	%
Berbamină şi oxiacantină	29,19	27,70	29,79	48,16	44,13	100	0	15,95
Berberină şi palmatină	66,26	64,50	65,00	47,32	43,44	0	68,39	76,86
Baze fenolice	4,55	7,80	5,21	4,52	12,43	0	31,61	7,19

Faptul că scoarţa rădăcinii conţine alcaloizi în cantitatea cea mai mare şi dă reacţii intens pozitive, iar frunzele sînt lipsite de alcaloizi denotă că aceştia se formează în rădăcină şi astfel confirmă, şi în cazul nostru, observaţia lui K. Mothes şi colab. (16) şi a altor autori (11, 17, 18, 19) că alcaloizii se formează în rădăcină şi nu în frunze, aşa cum se credea pînă nu demult.

2. *Determinarea alcaloizilor*. Determinarea alcaloizilor s-a efectuat în organele la care am obţinut reacţii pozitive. Aceasta s-a făcut după metoda lui Neugebauer şi Brunner (20), prin care se stabileşte conţinutul de alcaloizi totali şi parţiali. Prin celelalte procedee existente în literatură (10, 32, 38, 40), se stabileşte numai cantitatea de berberină, fără să fie reflectată cantitatea reală de alcaloizi totali.

Valorile obţinute sînt cuprinse în tabelele I şi II şi reprezentate în curbele graficului din fig. 1.

Analizînd tabelul I, constatăm că scoarţa rădăcinii este mult mai bogată în alcaloizi totali decît scoarţa tulpinii. Reiese, deci, că nu există un paralelism în conţinutul de alcaloizi în scoarţa tulpinii şi a rădăcinii.

Tot din tabelul I se mai desprinde că recoltele cele mai bogate în alcaloizi sînt cele din lunile octombrie şi noiembrie, atît la scoarţa tulpinii, cît şi la scoarţa rădăcinii.

Dacă analizăm tabelul II privind repartizarea procentuală a alcaloizilor în diferite organe, observăm că aceştia variază foarte mult de la un organ la altul, dar nici aici nu se poate stabili un paralelism.

Din determinările efectuate se mai desprinde că scoarţa tulpinii recoltată în luna mai conţine 5,833 0 g% alcaloizi totali, în care predomină berberina şi palmatina în proporţie de 66,26%. Bazele terţiare reprezintă 29,19% din cantitatea totală de alcaloizi, iar bazele fenolice sînt în proporţia cea mai scăzută (4,55%).

Recolta scoarţei de pe tulpină din luna iulie conţine o cantitate mai mică de alcaloizi totali decît recolta din luna mai, fapt care demonstrează că, în plină vegetaţie, proporţia de alcaloizi este mai scăzută decît atunci cînd planta este în perioada de vegetaţie latentă, cînd conţine maximum de alcaloizi.

Din tabelul II mai reiese că la ambele recolte ale scoarţelor rădăcinii predomină berbamina şi oxiacantina (baze terţiare), în timp ce la recoltele scoarţei tulpinii predomină berberina şi palmatina, în cantitatea totală de alcaloizi.

Din valorile tabelelor I şi II se desprinde că seminţele conţin alcaloizi, în care se găsesc numai berbamina şi oxiacantina, pe cînd seminţele de *Berberis vulgaris* L., recoltate din jurul Clujului sînt lipsite de alcaloizi.

În ceea ce priveşte conţinutul lemnului tulpinii şi rădăcinii, acestea conţin cantităţi apreciabile de alcaloizi. De remarcat că la lemnul tulpinii şi rădăcinii, în cantitatea de alcaloizi totali predomină berberina şi palmatina, care dau lemnului culoarea galbenă. Trebuie să menţionăm că lemnul tulpinii este lipsit de baze terţiare, iar berberina şi palmatina reprezintă 68,39% din alcaloizii totali.

Analizînd în mod comparativ valorile obţinute la *Berberis koreana* Palib. cu cele de la *Berberis vulgaris* L. la organele recoltate în aceleaşi perioade de vegetaţie, observăm că în timp ce scoarţa tulpinii de *Berberis koreana* Palib. este mai bogată decît la *Berberis vulgaris* L., scoarţa rădăcinii de *B. koreana* Palib. este mai săracă.

Tabelul III

Conţinutul în alcaloizi (în g%) din *Berberis koreana* Palib. şi *Berberis vulgaris* L.

Principii activi	*Berberis vulgaris* L.		*Berberis koreana* Palib.	
	Scoarţa tulpinii	Scoarţa rădăcinii	Scoarţa tulpinii	Scoarţa rădăcinii
Berbamină şi oxiacantină	1,661 3	4,750 8	2,022 2	4,880 8
Berberină şi oxiacantină	2,681 0	5,001 2	4,412 5	4,856 7
Baze fenolice	1,090 1	2,871 1	0,353 0	1,267 8
Alcaloizi totali	5,432 4	12,623 1	6,787 7	11,005 3

Tabelul IV

Repartizarea alcaloizilor din *Berberis koreana* şi *Berberis vulgaris*

Principii activi	*Berberis vulgaris* L.		*Berberis koreana* Palib.	
	Scoarţa tulpinii	Scoarţa rădăcinii	Scoarţa tulpinii	Scoarţa rădăcinii
	%	%	%	%
Berbamină şi oxiacantină	30,59	37,06	29,79	44,13
Berberină şi palmatină	49,37	39,64	65,00	43,44
Baze fenolice	20,04	23,30	5,21	12,43

Aceste valori sînt redate comparativ în tabelul III și graficul din fig. 2.

Din tabelul III și curbele graficului din fig. 2 reiese că scoarța de pe tulpinile de *Berberis koreana* Palib. este cu 1,355 3 g% mai bogată în alcaloizi totali, pe cînd scoarța rădăcinii este mai săracă cu 1,617 8 g% alcaloizi totali decît la *Berberis vulgaris* L.

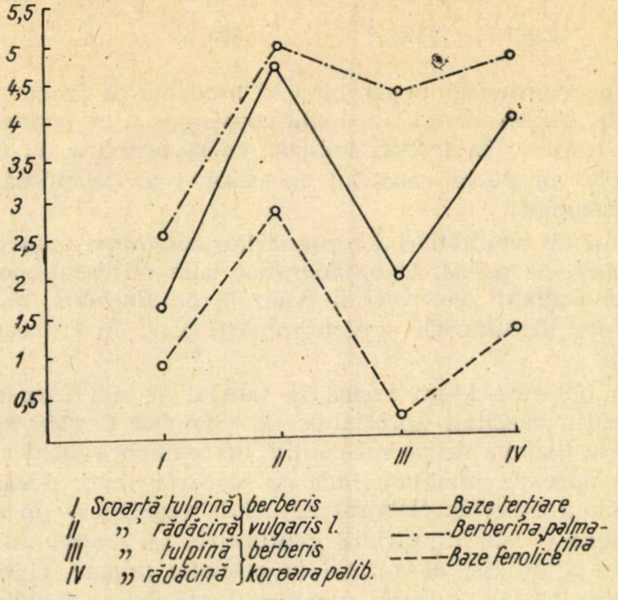


Fig. 2.

Din tabelele și graficul de mai sus se observă că la scoarța tulpinii de *Berberis koreana* Palib., în cantitatea totală de alcaloizi predomină berberina și palmatina, în proporție de 65%, pe cînd la scoarța rădăcinii predomină berbamina și oxiacantina, în proporție de 44,13%, iar la *Berberis vulgaris* L. la ambele scoarțe predomină berberina și palmatina. În afară de cele menționate se mai desprinde conținutul mai ridicat în baze fenolice la scoarțele tulpinii și rădăcinii de *Berberis vulgaris* L., decît la aceleași organe ale plantei *Berberis koreana* Palib.

3. *Determinarea vitaminei C.* Concomitent cu cercetările legate de conținutul în alcaloizi al acestei plante, am început să urmărim eventuala prezență a vitaminei C în fructele și frunzele acestei specii, după metodele indicate în literatură (6, 21), obținînd rezultate favorabile.

O dată identificată vitamina C în fructele și frunzele acestei specii, s-a impus necesitatea determinării ei cantitative. Aceasta s-a făcut după aceeași metodă utilizată la determinarea acidului ascorbic la *Berberis silvataroucana* [C. Schneid (citat de 22)]. Valorile obținute sînt redate în tabelul V.

Din analiza tabelului V se constată că fructele conțin vitamină C în raport cu gradul lor de dezvoltare. Astfel, la fructele imature proporția de acid ascorbic este de 7,7 ori mai mică decît la fructele mature, care conțin cantități considerabile de vitamină C (438,7 mg%) și care pot constitui o sursă bogată în vitamină C.

Tabelul V

Conţinutul în vitamina C (în mg %)

Fructe			Frunze	
Imature	Mature	Verzi	Galbene, recoltate toamna de pe sol	Uscate şi conservate timp de 39 de zile
56,3	438,7	169,0	82,6	53,8

Bazaţi pe conţinutul bogat în acid ascorbic al fructelor de *Berberis koreana* Palib., putem afirma, cu toată convingerea, că fructele de *Berberis*, care au fost utilizate în trecut, empiric, ca răcoritoare, au fost bine întrebuinţate şi ele vor putea constitui, în viitor, materia primă la prepararea unui sirop vitaminat.

Încurajaţi de rezultatele determinărilor vitaminei C în fructele acestei specii şi bazîndu-ne pe datele bibliografice care nu menţionează nimic asupra prezenţei acidului ascorbic în frunzele de *Berberis*, am extins cercetările şi asupra identificării şi determinării ei şi în frunzele de *Berberis koreana* Palib.

Valorile obţinute le-am inclus în tabelul V, din care reiese că frunzele verzi conţin cantităţi apreciabile de vitamină C (169 mg%). Frunzele galbene strînse toamna de pe sol conţin, de asemenea, acid ascorbic, dar în proporţie de aproape jumătate faţă de frunzele verzi. Aceasta ne demonstrează că acidul ascorbic elaborat de celula vegetală — în procesul asimilării clorofiliene — suferă variaţii cantitative, în timpul unei perioade de vegetaţie, dar el nu migrează total în celelalte organe, ci rămîne o parte şi după căderea lor. La frunzele uscate la temperatura laboratorului şi conservate în pungi de hîrtie, timp de 39 de zile, cantitatea de vitamină C scade la mai puţin de 1/3 din cantitatea totală de vitamină C existentă în frunzele verzi.

4. *Identificarea flavonoidelor.* Din consultarea datelor bibliografice, reiese că vitamina C participă la reacţiile fitochimice ale unor procese biologice din plante, cum ar fi la formarea flavonelor (5).

O dată cu cercetările efectuate asupra conţinutului în alcaloizi şi vitamină C în *Berberis koreana* Palib., am mai efectuat, simultan, şi încercări de identificare a flavonoidelor, care nu sînt specificate în literatura consultată în legătură cu această plantă.

Flavonele au fost semnalate, pentru prima dată, în anul 1842, în *Ruta graveolens* (7), iar mai tîrziu ele au fost descoperite în florile diferitelor specii de *Tagetes* (14). Studiul lor sistematic începe abia în anul 1938 (35).

Deoarece flavonele pot prezenta proprietăţi fiziologice şi fizico-chimice diferite, în funcţie de poziţia şi natura grupărilor atomice, grefate pe nucleul de bază, s-a propus înlocuirea termenului de „flavone" cu cel de „flavonoide" (4).

Szent-György şi colab. (37) au pus în evidenţă, pentru prima oară, proporţiile lor de vitamină P în sucul de lămîie sau de ardei verde, care a făcut să scadă permeabilitatea vasculară, precum şi timpul de coagulare a sîngelui.

Vitamina P se întrebuințează în terapie, în special în hipertensiune, în vederea prevenirii hemoragiilor, în geneza cărora permeabilitatea vasculară joacă un rol important.

Avînd în vedere că în Uniunea Sovietică tinctura frunzelor de *Berberis amurensis* se întrebuințează în terapie, în combaterea hemoragiilor postnatale (36), și ținînd seama de distribuția flavonoidelor în tot regnul vegetal, în proporții variabile, am căutat să urmărim prezența acestor pigmenți vegetali și în frunzele de *Berberis koreana* Palib., fără, însă, să-i dozăm.

Acești pigmenți galbeni au fost puși în evidență în extractul alcoolic al frunzelor verzi, proaspete, prin reacții chimice de culoare cu : hidroxid de potasiu, sodiu și molibdat de amoniu, cu care au dat o colorație galbenă-portocalie, și cu hidroxidul de amoniu, cu care au dat o colorație galbenă-citrină.

Cu sărurile diazo (acid diazobenzen sulfonic) au dat o colorație sanguină, iar cu acidul sulfuric concentrat dau o colorație galbenă, la rece și roșie-brună, la cald.

La lumina ultravioletă dă o fluorescență galbenă-citrină cu clorura de aluminiu, clorura de stibiu și oxiclorura de zirconiu.

Cercetările pentru extragerea și izolarea acestor flavonoide sînt în curs.

Concluzii

Cercetările efectuate pentru prima oară asupra plantei *Berberis koreana* Palib. ne-au permis să tragem următoarele concluzii :

1. Prin determinările cantitative am stabilit că recoltele cele mai bogate în alcaloizi sînt cele din lunile octombrie și noiembrie, atît la scoarța tulpinii, cît și a rădăcinii.

2. Dintre alcaloizi, berbamina și oxiacantina au fost găsite în toate organele, în afară de lemnul tulpinii. Ele predomină în scoarța rădăcinii. Berberina și palmatina sînt, de asemenea, prezente în toate organele, în afară de semințe. Ele predomină la toate recoltele scoarțelor tulpinii, precum și la lemnul tulpinii și al rădăcinii.

3. Din rezultatele comparative obținute la *Berberis koreana* Palib. și *Berberis vulgaris* L., se constată că în timp ce scoarța tulpinii de *Berberis koreana* Palib., este mai bogată în alcaloizi totali decît la *Berberis vulgaris* L., scoarța rădăcinii este mai săracă.

4. Din determinările vitaminei C în fructele acestei specii, constatăm că fructele mature, datorită conținutului bogat în acid ascorbic, vor putea constitui materia primă la prepararea unui sirop bogat în vitamină C.

5. Prin reacții chimice de culoare și la lumina ultravioletă, s-a pus în evidență prezența flavonoidelor în frunzele acestei specii.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Derevia i kustarniki S.S.S.R., Akademia Nauk S.S.S.R. Moscova-Leningrad, vol. III, 1954, p. 53—71.
2. BAUER K. — *Jahresbericht Pharm.*, 1908, p. 229.
3. BERGER F. — Handbuch der Drogenkunde, vol. I, Wien, 1949, p. 87.
4. BÖHM K. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, nr. 9, p. 539.
5. CHIOSA L., NEUMAN M. — Vitamine și antivitamine, București, 1955, p. 435—441.

6. ERDELY J., KAPLAN L. — *F. Z. Anal. Chem.*, 1958, vol. 162, nr. 3, p. 180.
7. GHEORGHIU C. V. — Coloranții organici, 1947, p. 364—365.
8. GOINA T. — Teză de doctorat în farmacie, Cluj, 1929, p. 57—61.
9. GOINA T. C., VELLUDA C., TICȘA I., PETCU P., POP S., CSUTAK W. — Articole și lucrări științifice I.M.F., Cluj, 1957, p. 55.
10. GORDIN H. M. — *Jahresbericht Pharm.*, 1901, p. 342.
11. KARSTEN-WEBER-STAHL — Lehrbuch der Pharmakognosie, Jena, 1962, p. 286 și 458.
12. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, Viena, vol. IV/1, 1939, p. 585, 588.
13. KRÜSSMANN G. — Die Laubgehölze, Berlin, 1937, p. 42—51.
14. LATOUR M. — *Bull. Soc. Chim. France*, 1877, vol. 28, p. 337.
15. MERK E. — *Jahresbericht Pharm.*, 1937, p. 58—70.
16. MOTHES K., ENGELBRECH L. — *Planta medica*, 1958, nr. 6, p. 317.
17. MORITZ O. — Einführung in die allgemeine Pharmakognosie, Jena, 1961, p. 33.
18. NEUBAUER D., MOTHES K. — *Planta medica*, 1963, nr. 11, p. 387.
19. NEUBAUER D., MOTHES K. — *Planta medica*, 1961, nr. 9, p. 466.
20. NEUGEBAUER H., BRUNNER K. — *Pharm. Zentralh.*, 1939, vol. 80, nr. 8, p. 113.
21. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, vol. II, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955, p. 96—107.
22. PETCU P. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 4, p. 243.
23. PETCU P. — *Arch. Pharm.*, 1963, vol. 296, p. 753.
24. PETCU P. — *Pharmaz.*, 1964, vol. 19, p. 53.
25. PETCU P., CODOREANU V. — Contribuții Botanice, Cluj, 1962, p. 241.
26. PETCU P. — *Clujul med.*, 1962, nr. 2, p. 86.
27. PETCU P., ANDRONESCU E. — *Clujul med.*, 1962, nr. 3, p. 115.
28. PETCU P. — *Clujul med.*, 1963, nr. 3, p. 83.
29. PETCU P. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 61, p. 359.
30. PETCU P. — *Apt. Delo*, 1964, nr. 1, p. 85.
31. PETCU P. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 5, p. 291.
32. RICHTER E. — *Arch. Pharm.*, 1914, p. 192.
33. REHDER A. — Manual of cultivated Trees and Shrubs, vol. II, New-York, 1958, p. 222—242.
34. SCHNEIDER C. K. — Illustr. Handbuch der Laubholzkunde, vol. I, Jena, 1906, p. 297—316.
35. SINGA M. H. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1938, nr. 15, p. 87.
36. ȘUPINSKAIA M. D. — Ugibenik Farmakognozii, Medghiz, Leningrad, 1956, p. 347.
37. SZENT-GYÖRGY A. — *Nature*, 1936, vol. 138, p. 1 057.
38. TROEGER J., LINDE O. — *Jahresbericht Pharm.*, 1900, p. 342.
39. TUNMANN O. — Pflanzenmikrochemie, Berlin, 1913, p. 290—291.
40. WASICKY R., JOAKIMOWITZ M. — *Arch. Pharm.*, 1887, p. 497.
41. VELLUDA C. C., GOINA T., TICȘA I., POP S., CSUTAK W., PETCU P. — Articole și lucrări științifice, I.M.F., Cluj, 1957, p. 65—74.
42. VELLUDA C. C., GOINA T., TICȘA I., PETCU P., POP S., CSUTAK W. — Lucrările prezentate la Conferința națională de farmacie, București, 1958, p. 351.

Articol intrat în redacție la 15.II.1964.

Indicele de clasificare : 615.32 Berberis Koreana Palib.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 1, anul 1965

Aspecte noi în cercetarea resorbţiei rectale

Lucreţia Istrătescu, Elena Paris
Laboratorul de farmacie galenică, I.M.F., Bucureşti

Cunoscute de acum 2 000 de ani şi reintroduse în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, ca formă medicamentoasă modernă, supozitoarele şi ovulele constituie azi, o dată cu specializarea tot mai accentuată a diferitelor domenii ale tehnicii farmaceutice, una din formele medicamentoase amplu cercetate.

Terapia rectală rămîne o necesitate în anumite cazuri. Pentru copii, pentru pacientul inconştient sau anesteziat şi pentru cei ce au greţuri, administrarea medicamentului pe cale rectală este nedepăşită.

Se ştie că medicamentele absorbite la nivelul mucoasei rectale ocolesc ficatul, intrînd direct prin vena hemoroidală inferioară şi mijlocie, în vena cavă inferioară şi de aici în circulaţia generală.

Această ipoteză este numai parţial valabilă, deoarece în porţiunea inferioară a intestinului, în mucoasă, submucoasă şi ţesutul conjunctiv există mai multe reţele de vene, care formează aşa-numitul plex venos rectal. Din porţiunile superioare şi medii ale rectului, sîngele venos ajunge prin vena rectală şi vena mezenterică în vena portă şi de aici la ficat; numai din porţiunea inferioară a rectului sîngele trece în vena iliacă şi de aici în vena cavă inferioară care se varsă direct în inimă (9). Întrucît rădăcinile plexului venos rectal sînt anastomozate, o parte din medicamentul resorbit în această porţiune inferioară trece prin aceste anastomoze în sistemul portal şi apoi în ficat. Deci substanţele medicamentoase se resorb, atît în circulaţia portală, cît şi în cea cavă, iar gradul de absorbţie pe aceste căi depinde şi de condiţiile anatomice şi fiziologice individuale (gradul de dezvoltare al anastomozelor, blocarea uneia sau alteia dintre căi, datorită presării prin fecale sau hemoroizi etc.).

Într-adevăr, s-a dovedit, cu ajutorul fosfatului de sodiu radioactiv (13, 17), că medicamentele ajung direct în marea circulaţie după ocolirea ficatului, numai atunci cînd resorbţia are loc în partea inferioară a rectului, că numai 50—75% din medicamentele administrate rectal ajung în sistemul circulator, fără a trece prin vena portă şi că sistemele circulator sanguin şi limfatic au un rol egal în absorbţia rectală.

Dată fiind importanţa acestei căi de administrare a medicamentelor, numeroase studii ale absorbţiei *in vivo* şi *in vitro* au cercetat avantajele şi dezavantajele acestei forme şi au comparat calea rectală cu alte căi de administrare, rezultatele obţinute fiind, în unele cazuri, contradictorii.

Cercetări mai vechi au arătat că administrarea rectală are unele avantaje fiziologice față de administrarea orală și ar trebui extinse în terapeutica modernă (8).

Cercetările absorbției *in vivo* au urmărit, fie :

1. studierea unei singure căi de absorbție, fie
2. studierea multiplelor căi de absorbție.

În general, studierea unei căi de absorbție se bazează pe unele acțiuni farmacologice ca : reflexul datorit anesteziei (7) ; concentrația medicamentului în urină (14) ; concentrația medicamentului în sînge (2, 3, 16).

Studierea multiplelor căi de absorbție constă în determinarea, la intervale de timp diferite, a concentrației medicamentului în sînge, urină și în țesuturi selective (4, 6) sau în măsurarea ridicării de temperatură la administrarea rectală a esterilor acidului nicotinic (metilnicotinat), substanță ce are proprietatea de a determina o creștere a temperaturii cutanate printr-un mecanism de vasodilatație periferică (5).

Cercetările absorbției *in vivo*, menționate mai sus, prezintă un aspect al determinărilor indirecte a absorbției rectale.

În ultimii ani, au fost folosiți, în scopul determinării *in vivo* a absorbției rectale, și izotopi radioactivi, în special izotopii iodului (I^{131}, iodoform și 2, 4, 6-triiodofenol), punîndu-se la punct o metodă de determinare directă a absorbției, iar rezultatele experimentale fiind reproductibile (23, 25). Toate metodele de cercetare a resorbției *in vivo*, în special încercările pe oameni, sînt destul de dificile și după cum a arătat Hennig o mare influență asupra rezultatelor o au și deosebirile individuale.

De aceea, metodele de cercetare a absorbției *in vitro*, folosite și mai înainte, capătă azi o importanță din ce în ce mai mare.

Cercetările absorbției *in vitro* folosesc diferite metode :

1. Metoda de determinarea periodică a cantității de colorant sau medicament dizolvat în mediu apos prin introducerea supozitorului în acest mediu (12, 13).
2. Metoda difuziunii la temperatura de 38° a unor substanțe în gel de agar (19, 22).
3. Metoda de dializă prin membrană semipermeabilă (19).

Dintre aceste metode de cercetare a absorbției *in vitro* cea mai corespunzătoare, pînă în prezent, este metoda de dializă prin membrană semipermeabilă descrisă de Muhlemann și Neuenschwander (18).

L. Krowezynski (15), aplicînd această metodă, trage concluzia că metoda este convențională, însă poate servi drept criteriu de apreciere a excipienților pentru supozitoare. Ea permite să se aprecieze asupra cantității totale de medicament cedat, cît și asupra vitezei de cedare.

Deoarece absorbția prin mucoasa rectală depinde de factori complecși, Krowezynski a încercat să creeze experimentărilor de absorbție *in vitro* condiții cît mai apropiate de condițiile din rect.

Aparatura folosită prezintă, în comparație cu metoda Mühlemann și Neuenschwander unele modificări. Ea constă dintr-un tub de sticlă, cu diametrul interior de 36 mm (ceea ce corespunde unei suprafețe de dializă de 10 cm^2) și cu o lungime de 150 mm, închis la partea inferioară cu o foaie subțire de celofan, fixată cu o gumă. Acesta se suspendă într-un pahar de 250 ml, în care se toarnă 30 ml apă distilată. Adîncimea de cufundare a tubului se reglează astfel încît foaia să se afle la 2—3 mm sub nivelul apei (fig. 1). Dacă tubul se cufundă prea adînc, o cantitate prea mare

de apă trece deasupra foii. Paharul conținînd apa și tubul de sticlă se încălzesc pe baie pînă la temperatura de 37°, apoi se introduc la etuvă, menținîndu-se la aceeași temperatură. În momentul egalării temperaturii și al umectării suficiente a foii, se introduce în tub un supozitor întreg.

Autorul nu consideră ca adecvată așezarea pe foaie a porțiunii mărunțite de supozitor, deoarece, în acest caz, topirea excipientului are loc mai repede decît în cazul supozitorului întreg. Deoarece dializa medicamentului are loc în momentul deformării supozitorului, utilizarea supozitorului mărunțit denaturează tabloul real al desfășurării acțiunii, în special în cazul excipienților cu timp de difuziune mai mare. Pentru determinarea cantității de substanțe absorbite în diferite intervale de timp, se folosește sistemul probelor unitare. După trecerea a 15, 30, 60, 120 de minute, se scoate paharul cu un supozitor din etuvă ; partea inferioară a tubului și foaia se clătesc cu apă și în soluția obținută se determină substanța medicamentoasă calculînd în procente cantitatea de substanță pusă în libertate față de cantitatea identificată analitic, în întregul supozitor.

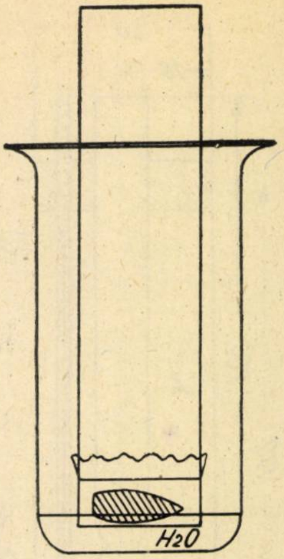


Fig. 1.

Punerea în libertate a medicamentului este precedată de deformarea supozitorului care constă, fie din topirea completă a supozitorului cu formarea unui lichid uleios mai mult sau mai puțin limpede, fie din înmuierea supozitorului, obținîndu-se o masă opacă miscibilă cu apa (cazul excipienților lipofili), fie din dizolvarea supozitorului în apă (cazul excipienților hidrofili).

Noțiunea de „timp de deformare totală a supozitorului", propusă de Krowezynski (14), este mai completă decît termenul „timp de topire" sau „lichefiere", deoarece cuprinde noțiunea de topire, de modificare completă a formei și de dizolvare a supozitorului.

Cea mai simplă metodă de determinare a timpului de deformare a supozitorului este introducerea în baia de apă. În felul acesta nu se poate citi însă un timp precis, deoarece starea de topire completă nu se poate recunoaște. De aceea, s-a încercat construirea unei aparaturi mai adecvate, ca aparatul Rezneks (24), aparatul Bogs (1), aparatul Krowezynski (14) și aparatul „rect artificial" (26).

Rezultate bune s-au obținut, atît cu aparatul Krowezynski (14), cît și cu „rectul artificial", ambele putînd fi construite cu ușurință în laborator.

Aceste aparate (fig. 2, 3) sînt alcătuite dintr-un cilindru de sticlă de anumită formă și dimensiune, prevăzute cu un termometru și două deschideri prin care circulă apa, încălzită la 37°. În interiorul acestui vas se găsește un alt cilindru (A), care, în cazul aparatului „rect artificial" (fig. 3), este format dintr-un tub de dializă de 34—35 cm lungime și 1,1/8 cm diametru, tub în care se așază supozitorul de analizat.

În cazul aparatului Krowezynski, supozitorul de analizat se introduce în tubul A și imediat deasupra se plasează o baghetă de sticlă C, prevăzută la capătul inferior cu o placă ce umple, practic, deschiderea tubului.

Rezultatele obținute cu aparatul Krowezynski coincid cu datele prezentate de Hennig, care a cercetat pe cale roentgenologică timpul necesar de dezintegrare a supozitorului în rect. De asemenea, rezultatele obținute de Setnikar și colab., în experimentările absorbției *in vivo* și *in vitro* cu aparatul „rect artificial", au fost suficient de satisfăcătoare (26).

Cercetările întreprinse în legătură cu determinările de absorbție *in vitro* a temperaturii de deformare și adsorbția medicamentelor din supo-

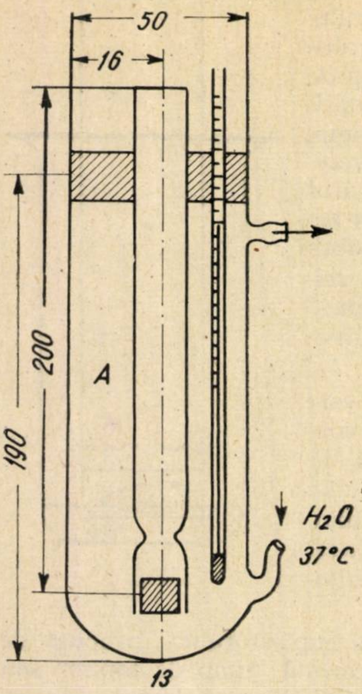


Fig. 2.

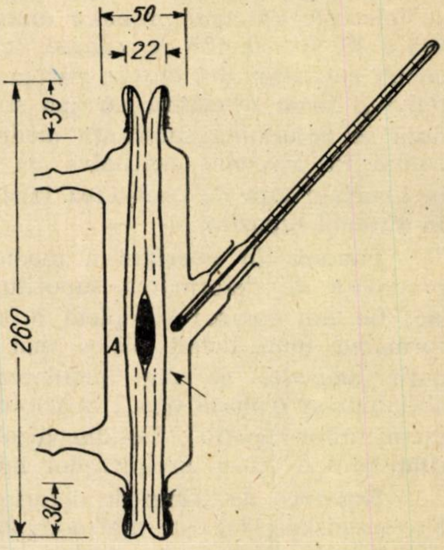


Fig. 3.

zitoare au dus la o serie de observații, a căror importanță este deosebită, atît în ceea ce privește aprecierea excipienților, cît și în ceea ce privește evaluarea supozitorului finit. În comparație cu cercetările bazate exclusiv pe determinarea temperaturii de topire, determinarea timpului de deformare are avantajul că supozitorul *in vitro* se află în condiții cît mai apropiate de condițiile din rect. Datorită acestui fapt, se poate aprecia, cu aproximație, comportarea lui în locul de aplicare, ținînd seama de factorii care pot accelera deformarea supozitorului.

Astfel, prin cercetarea a 18 tipuri de supozitoare, s-a constatat că există o legătură între timpul de deformare și cedarea medicamentului, în sensul că excipienții care cedează ușor medicamentul se disting prin timp de deformare scurt (sub 10 minute) la temperatura de 37°. De aceea timpul de 15 minute ar trebui considerat ca o condiție căreia trebuie să-i corespundă supozitoarele pe bază de excipienți grași. Printre excipienții care cedează cel mai ușor substanțele solubile în apă se numără Witepsol OG și H, untul de cacao, Masa Estarin B și BB (14, 15).

Intre greutatea supozitorului și timpul de deformare totală este o evidentă dependență, timpul de deformare depinzînd mai mult de greutatea supozitorului decît de lungimea lui (14).

Încorporarea de substanțe medicamentoase acide în excipient reduce timpul de deformare a supozitorului și, ca urmare, ușurează cedarea medicamentului (14).

Adăugarea de substanțe care măresc timpul de topire a supozitorului (parafină, ceară etc.) și, prin urmare, care cresc timpul de deformare totală influențează negativ cedarea substanțelor medicamentoase de către excipient (15).

Încorporarea substanței medicamentoase sub formă de emulsie reduce timpul de deformare. În cazul substanțelor introduse sub formă de pulbere timpul de deformare depinde de mărimea particulelor, ceea ce face ca o mărunțire avansată să reducă timpul de deformare. În cazul substanțelor solubile în excipientul gras topit, o încălzire mai îndelungată poate provoca o prelungire considerabilă a timpului de deformare (14).

Modul de preparare a supozitorului influențează timpul de deformare, acesta fiind mai mic în cazul preparării prin presare, însă capacitatea de cedare a medicamentului nu este influențată.

Din cele arătate, se poate constata importanța metodelor de control *in vitro*, elaborate în ultimii ani, și necesitatea cercetării aspectului cedării substanțelor de către excipienți, alegerea excipienților corespunzători fiind în funcție de substanțele care se încorporează și de acțiunea urmărită.

BIBLIOGRAFIE

1. BOGS U. — *Pharma. Praxis*, 1958, nr. 13, p. 121.
2. CACHILLO A., HASSLER W. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1955, nr. 43, p. 683
3. CACHILLO A. — *Amer. J. Pharm.*, 1956, nr. 128, p. 283.
4. CANALS E., MARIGNON R., CORDIER S. — *Ann. pharm. franç.*, 1951, nr. 9, p. 318 ; 1952, nr. 10, p. 38.
5. CARONNAT R., CHEVILLARD L., GIONO H. — *Ann. pharm. franç.*, 1949, nr. 7, p. 627 ; 1955, nr. 13, p. 683.
6. CREMER H. D., HENNIG W., WEBER H. — *Arzeimitel-Forsch.*, 1952, nr. 3, p. 448.
7. DELAY J., THUILLER J. — *Science*, 1953, nr. 117, p. 57.
8. ENESCU J., BRĂNIȘTEANU D., DANY J. — *Bull. Acad. med. Rom.*, 1939, nr. 4, p. 1.
9. ERBE S. — *Pharmazie*, 1960, nr. 9, p. 486.
10. ERBE S. — *Arch. Pharm.*, 1960, nr. 9, p. 157—160.
11. GRISS H. M., BECKER CH. H. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1953, nr. 2, p. 96.
12. HARTMAN CH. W., LA ROCCA J. P. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1956, nr. 45, p. 86.
13. HENNIG W. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1958, nr. 98, p. 38.
14. KROWEZYNSKI L. — *Acta Pol. pharm.*, 1962, nr. 1, p. 1—21.
15. KROWEZYNSKI L. — *Acta Pol. pharm.*, 1962, nr. 2, p. 127—142.
16. LECHAL R., BOISSIER J. R. — *Ann. pharm. franç.*, 1955, nr. 13, p. 681.
17. LY. MAN A. R. — American Farmacy, ed. a V-a, Philadelphia, 1955, p. 348.
18. MUHLEMANN H., NEUENSCHWANDER R. H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1956, nr. 31, p. 305.
19. MUNZEL K., BUCHI J., SCHULTZ E. O. — Galenisches Praktikum, Stuttgart, 1959, p. 680.
20. PENNATI I., STEIGER — *Pharm. Acta Helv.*, 1958, nr. 33, p. 663.

21. PETRESCU GH. F., GUIDO A. J. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1952, nr. 4, p. 537.
22. PETERSON G. T., LEE C. O., CRISTIAN J. T. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1953, nr. 42, p. 731.
23. POP S., HOLAN T., CIOCĂNELEA V., POGÎNGEANU P., URAY Z., KORY M., BAN I. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 4, p. 203.
24. REZNEK S. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1956, nr. 45, p. 246.
25. REIGELMAN S., CROWELL N. J. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1958, nr. 2, p. 115.
26. SETNIKAR I., FANTELLI S. — *J. Pharm. Sci.*, 1962, nr. 6, p. 566.

Articol intrat în redacție la 15.III.1964.

Indicele de clasificare : 615.418.1

FARMACIA
vol. XIII, nr. 1, anul 1965

*Studiu asupra dozării spectrofotometrice a vitaminei A din soluţii uleioase preparate de industria naţională**

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Şişman

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Procedeele cele mai folosite pentru dozarea vitaminei A din produse naturale, cît şi din medicamente sînt cele fotocolorimetrice în spectru vizibil sau cele spectrofotometrice în ultraviolet.

Dintre metodele fotocolorimetrice amintim pe cea stabilită de Carr Price, care foloseşte ca reactiv triclorura de arsen sau triclorura de stibiu în soluţie cloroformică (1, 2) şi care, deşi prezintă unele inconveniente (3), este încă destul de folosită în diferite laboratoare.

Datele spectrofotometrice în ultraviolet, obţinute încă în anul 1928, au arătat că există o corespondenţă între absorbţia în ultraviolet a soluţiilor care conţin vitamina A şi activitatea lor biologică (4). Izolarea ulterioară a acestei vitamine a permis studierea spectrului ei de absorbţie în ultraviolet şi a condus la confirmarea concordanţei dintre datele spectrofotometrice şi cele biologice (8, 9). În vederea dozării spectrofotometrice în ultraviolet a vitaminei A din soluţii uleioase, sînt descrise în literatura de specialitate diferite procedee de separare a acestei vitamine pe cale cromatografică, pe coloană de adsorbţie sau prin extracţie după saponificarea uleiului (3, 4, 6, 7, 13, 15). Aceste procedee, justificate mai ales în cazul produselor naturale, au fost introduse şi sînt menţinute în diferite farmacopee (12, 13), cu toate că sînt laborioase şi necesită precauţii şi condiţii de lucru standardizate. Ultima ediţie a Farmacopeei sovietice (10) face excepţie, întrucît oficializează o metodă de dozare directă spectrofotometrică în ultraviolet a vitaminei A din soluţii uleioase, folosind ca solvent cloroformul. Acest fapt ne-a determinat să admitem posibilitatea dozării vitaminei A direct din soluţii uleioase, mai ales că în literatura de specialitate au apărut între timp o serie de date favorabile în acest sens (3).

Partea experimentală

Industria noastră de medicamente prepară soluţii uleioase de vitamină A prin diluarea acetatului de vitamină A cu ulei de floarea soarelui, purificat cu carbonat de sodiu, după cum prevede Farmacopeea romînă, ediţia a VII-a.

---

* Lucrare comunicată la Conferinţa naţională de farmacie, 14—16.XI.1963, Bucureşti.

Propunîndu-ne să stabilim o metodă spectrofotometrică directă de dozare a vitaminei A din soluții uleioase preparate de industria de medicamente, ne-am îndreptat atenția în vederea alegerii unui solvent corespunzător determinărilor spectrofotometrice, precum și asupra comportării uleiului de floarea soarelui din punctul de vedere al absorbției în spectrul ultraviolet.

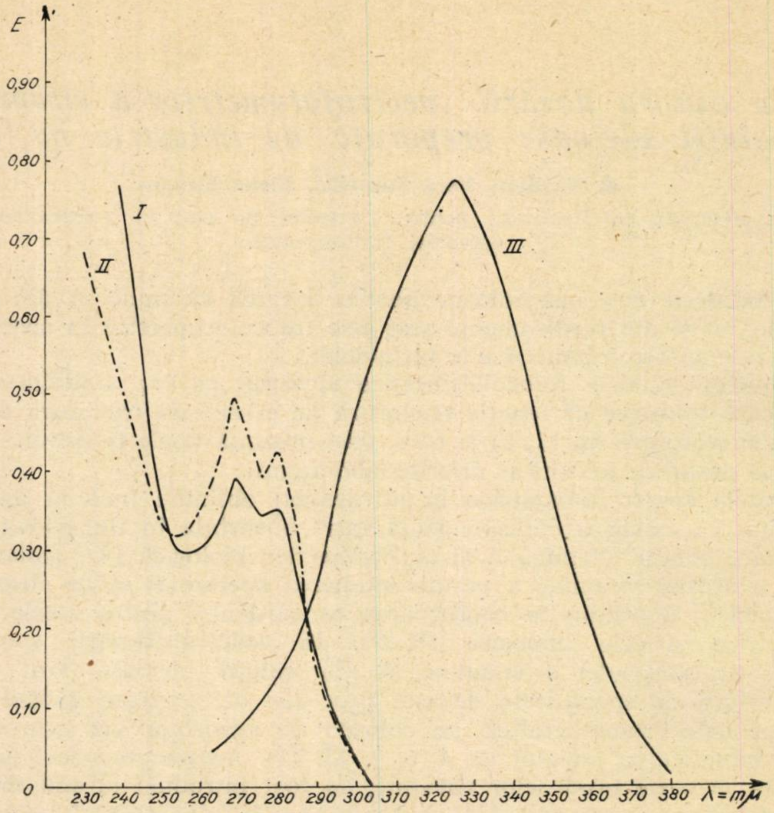


Fig. 1. — Curba de absorbție în UV : *I* — ulei de floarea soarelui purificat 200 mg/ml (acool absolut) ; *II* — ulei de floarea soarelui nepurificat ; *III* — acetat de vitamina A 0,5 mg/100 ml (alcool absolut).

Cercetările noastre asupra alegerii solventului au fost determinate de faptul că în literatura de specialitate există contraindicații pentru folosirea cloroformului ca solvent la determinarea spectrofotometrică a vitaminei A din soluțiile uleioase, după îndepărtarea saponifiabilului, deoarece cloroformul dă un spectru modificat (12). De asemenea, este mai puțin indicată folosirea cloroformului în determinările spectrofotometrice și datorită transparenței limitate în ultraviolet și a instabilității acestuia (3). Aceasta explică faptul că metodele prin care se determină spectrofotometric vitamina A după separarea acesteia folosesc diferiți alți solvenți, cum ar fi : alcoolul izopropilic, ciclohexanul, hexanul etc. (7, 12), care prezintă avantaje față de cloroform, avînd limita de transparență mai largă pentru ultraviolet, sînt mai stabili și se pot obține cu ușurință în stare pură pentru

scopuri spectrofotometrice (3). Ţinînd seama de aceste date, noi am preferat alcoolul etilic absolut, solvent deosebit de apreciat în spectrofotometrie (3) şi care, în cazul de faţă, s-a dovedit a fi utilizabil, deoarece la prepararea probelor se folosesc cantităţi mici de soluţii uleioase care, prin diluare cu alcool absolut, dau soluţii perfecte (concentraţia soluţiilor nu depăşeşte 0,20% ulei în alcool absolut).

Pentru a aprecia stabilitatea acetatului de vitamină A în soluţii de alcool absolut în comparaţie cu ceilalţi solvenţi — alcool izopropilic ciclohexan, hexan — am urmărit în timp variaţia extincţiilor soluţiilor respective şi am ajuns la concluzia că soluţia de acetat de vitamină A în alcool etilic absolut este comparabilă cu a celorlalţi solvenţi.

În vederea stabilirii influenţei uleiului de floarea soarelui în dozarea spectrofotometrică a vitaminei A, am întocmit curbe de absorbţie în ultraviolet a diferitelor şarje de ulei de floarea soarelui nepurificat şi purificat cu o soluţie de carbonat de sodiu în condiţiile stabilite de Farmacopeea romînă, ediţia a VII-a, ţinînd seama de faptul că industria de medicamente foloseşte ulei de floarea soarelui purificat după prevederile din Farmacopeea romînă ediţia a VII-a. Rezultatele obţinute au arătat că pentru uleiul purificat, curba de absorbţie spectrală nu-şi schimbă alura faţă de cel nepurificat, se observă în schimb o uşoară modificare a extincţiilor la maximele şi minimele de absorbţie (fig. 1).

Este important de reţinut faptul că atît uleiul de floarea soarelui purificat, cît şi cel nepurificat nu absorb decît pînă la lungimea de undă λ = 300 mμ, de unde rezultă că maximul de absorbţie a acetatului de vitamină A în soluţii de alcool absolut care se găseşte la λ = 326 mμ, nu este interferat de prezenţa uleiului.

Pe baza acestor date, noi am trecut la stabilirea şi verificarea unei tehnici directe de dozare a vitaminei A din soluţiile de acetat de vitamină A în uleiul de floarea soarelui preparate de industria noastră de medicamente.

Pentru punerea la punct a acestei metode, s-a procedat la verificarea curbei de absorbţie a unei soluţii de ulei de floarea soarelui preparată cu un standard de acetat de vitamină A, folosind ca solvent şi ca lichid de compensaţie alcoolul etilic absolut. Curba de absorbţie, obţinută în ultraviolet (fig. 1), prezintă un maxim de absorbţie pentru lungimea de undă de $\lambda = 326$ mμ, avînd extincţia $E^{1\%}_{1\,cm} = 1\,540$ (16). Experimentările noastre au fost efectuate cu un spectrofotometru Zeiss Yena Universal, folosind cuve de cuarţ de 1 cm.

Pentru verificarea legii Lambert-Beer s-a folosit o soluţie uleioasă de vitamină A preparată dintr-un etalon de acetat de vitamină A diluat cu ulei de floarea soarelui, din care am pregătit soluţii standard în alcool etilic absolut (distilat la 78—78,5°), astfel încît să conţină la 100 ml : 0,10 mg ; 0,20 mg ; 0,30 mg ; 0,40 mg ; 0,50 mg acetat de vitamină A şi s-a stabilit valoarea extincţiilor în funcţie de concentraţii pentru λ = 326 mμ.

Datele obţinute au fost prelucrate statistic prin metoda celor mai mici

Tabelul I

Nr. crt.	X (mg)	Y (λ = 326 mμ)
1.	0,10	0,154
2.	0,20	0,311
3.	0,30	0,466
4.	0,40	0,619
5.	0,50	0,768

$S(X) = 1{,}5 \quad S(Y) = 2{,}318$

$\bar{X} = 0{,}30 \quad \bar{Y} = 0{,}464$

$\frac{S^2(Y)}{N} = 1{,}074\,6$

$S(Y^2) = 1{,}310\,6$

$S(XY) = 0{,}849\,0$

$\frac{S(X)\,S(Y)}{N} = 0{,}695\,4$

Coeficient de corelaţie :

$r = 1 > 0{,}88$

Ecuaţia liniei de regresie :

$Y = 1{,}536\,x + 0{,}0032$

$m = 10 ; \alpha = 0{,}95$

$t_\alpha = 2{,}26$

$C\% = 100 \pm 2$

pătrate (5,7), în vederea verificării ipotezei linearității. Rezultatele confirmă linearitatea curbei și deci, implicit, că legea Lambert-Beer este respectată, ceea ce rezultă din valoarea coeficientului de corelație r > 0,88. De asemenea s-a dedus ecuația liniei de regresie și s-a stabilit precizia determinărilor (tabelul I).

Aplicațiile metodei s-au făcut pe soluții uleioase de vitamină A preparate de industria de medicamente, folosind în acest scop o diluție convenabilă de alcool etilic absolut, așa cum s-a arătat la verificarea legii Lambert-Beer. Pentru calcul se folosește formula :

$$U.I./g = \frac{E.\ 1870}{g}$$

unde : E = extincția citită pentru $\lambda = 326$ m μ.
1 870 = coeficient de conversie pentru U.I.
g = grame substanță luată în lucru, ținînd seama de diluție.

Rezultatele obținute sînt expuse în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Cantitatea găsită (x) U.I./ml		Observații
1.	29 660	−273	C = 29 933
2.	30 300	+367	V_x = 208
3.	29 980	+ 47	α = 0,95
4.	30 350	+417	t_α = 2,26
5.	30 400	+467	A = 29 933 ± 470 U.I.
6.	29 460	−473	
7.	29 680	−253	
8.	29 780	−153	
9.	29 960	+ 27	
10.	29 760	−173	

Datele obținute la dozarea directă a vitaminei A din soluții uleioase prin tehnica spectrofotometrică în ultraviolet au fost comparate cu cele obținute după saponificarea uleiului și îndepărtarea saponifiabilului, obținîndu-se rezultate comparabile.

Concluzii

— Cercetările noastre efectuate asupra dozării spectrofotometrice a acetatului de vitamină A din soluțiile uleioase preparate de industria noastră de medicamente, au arătat că vitamina A poate fi dozată direct în ultraviolet, fără o prealabilă separare.

— Alcoolul etilic absolut s-a dovedit a fi solventul cel mai corespunzător scopului propus.

— Studiile efectuate asupra absorbției în ultraviolet a uleiului de floarea soarelui folosit la prepararea soluțiilor uleioase de acetat de vitamină A au arătat că atît uleiul nepurificat, cît și cel purificat (F.R. VII) absorb pînă la lungimea de undă λ = 300 m μ, deci nu prezintă extincția în domeniul de absorbție a vitaminei A (λ = 326 m μ).

— Verificarea legii Lambert-Beer cît și precizia determinărilor pentru soluțiile uleioase de acetat de vitamină A studiate de noi au fost deduse pe baza prelucrării statistice a datelor experimentale (analiză de regresie și corelație).

— Rezultatele obținute prin dozarea spectrofotometrică în ultraviolet directă a vitaminei A din soluțiile uleioase de acetat de vitamină A sînt comparabile cu cele obținute după saponificarea uleiului și îndepărtarea saponifiabilului.

BIBLIOGRAFIE

1. CARR F. H., PRICE E. A. — *Biochem. J.*, 1926, vol. 20, p. 497, *Idem*, 1928, vol. 22, p. 987.
2. CHILCOTE M. E., GERRANT N. B., ELLENBERGER N. A. — *Ann. Chem.*, 1949, vol. 21, p. 1 180—1 188.
3. GILLAM A. E., STERN E. S. — An Introduction to Electronic Absorbtion Spectroscopy în Organic Chemistry Londra, 1952.
4. MORTON R. A. — *Neilbrom. Biochem. J.*, 1928, vol. 22, p. 987.
5. NALIMOV V. V. — Primenenie matematiceskoi statistiki pri analize vescestv, Fizmatizdat, Moskova, 1960.
6. ROLF FR. PRESS, KRECHT A. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1962, vol. 13, p. 38 ; *Idem*. 1962, vol. 13, p. 38.
7. TARDIF R. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci Ed.*, 1960, vol. 49, p. 741—745.
8. TURNBULL N. H., PROKHOVNISK J. — *Roy Austr. chem. Int. Biochem.*, 1949, vol. 16, p. 217—226.
9. WILKIE J. B. — *J. Ass. officc. agric. chemistes*, 1949, vol. 32, p. 455.
10. *** Gasudarstvennaia Farmacopeia S.S.S.R., IX izdanie, Moscova, 1961.
11. *** Farmacopeea romînă, ediția a VII-a, Editura medicală, București, 1956.
12. *** Codex francais, ediția 1949, Paris.
13. *** U.S.P. XVI, 1960.
14. *** — Pharmacopoeia Austriaca ediția a IX-a, Viena, 1960.
15. *** British Pharmacopoeia, Londra, 1963.
16. *** The Merck Index of Chemicals and Drugs., 1 097, 1960.

Articol intrat în redacție la 2.XI.1963.

Indicele de clasificare : 615.739 A

РЕЗЮМЕ

Р. Васильев, Вера Пазарина, Елена Шишман — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИТАМИНА А В МАСЛЕННЫХ РАСТВОРАХ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Исследования, осуществленные авторами в целях изыскания прямого метода количественного определения ацетата витамина А в масленых растворах отечественного производства, показали, что наиболее подходящим в этих целях растворителем является абсолютный этиловый спирт.

Неочищенное подсолнечное масло, также как и очищенное подсолнечное масло (Румынская фармакопея изд. VII), не дает экстинкции в зоне абсорбции витамина А (1 — 326 мм).

Полученные результаты могут сравниваться с результатами, основанными на омылении масла и устранении омыляемого вещества.

RÉSUMÉ

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Șișman — ETUDE DU DOSAGE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE DE LA VITAMINE A CONTENUE DANS DES SOLUTIONS HUILEUSES PRÉPARÉES PAR L'INDUSTRIE NATIONALE

Les études entreprises par les A. afin d'établir une méthode de dosage direct de l'acétate de vitamine A contenu dans les solutions huileuses préparées par

l'industrie de la R.P. Roumaine ont montré que le solvant le plus adéquat est l'acool éthylique absolu.

L'huile de tournesol non purifiée, ainsi que celle purifiée (Ph. R. VII) ne présentent pas d'éxtinctions dans le domaine d'absorption de la vitamine A (1=326 mμ).

Les résultats obtenus sont comparables à ceux basés sur la saponification de l'huile et sur l'élimination du saponifiable.

SUMMARY

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Şişman — STUDY CONCERNING THE SPECTROPHOTOMETRIC DOSAGE OF VITAMIN A IN OIL SOLUTIONS PREPARED BY THE NATIONAL INDUSTRY

Studies carried out by the A. with a view to elaborating a method of direct dosage of vitamin A acetate in oily solutions prepared by rumanian industry have disclosed the fact that the most adequate solvent is absolute ethylic alcohol.

Non-purified and purified sun-flower oils (F.R. VII) do not display extinction in the absorbtion field of Vitamin A (1 = 326 millimicrons).

The results are comparable with those founded on the saponification of oil and the removable of saponifiable parts.

ZUSAMMENFASSUNGEN

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Şişman — UBER DIE SPEKTROPHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG VON VITAMIN A IN VON DER RUMÄNISCHEN INDUSTRIE HERGESTELLTEN LÖSUNGEN

Die von Verff. durchgeführten Arbeiten zur Erarbeitung eines Verfahrens für die direkte Bestimmung des Vitamin -A- Azotats in von der Industrie der Rumänischen Volksrepublik hergestellten öligen Lösungen zeigten, dass das Lösungsmittel das diesem Zweck am besten entspricht, absoluter Äthylalkohol ist.

Das nichtgereinigte Sonnenblumenöl sowie das gereinigte (Ph. R. VII) weist keine Extinktionen im Absorptionsbereich des A-Vitamins auf (1=326 mμ)

Die erhaltenen Ergebnisse sind vergleichbar mit denen die auf der Verseifung des Öls und der Beseitigung des Verseifbaren beruhen.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 1, anul 1965

Metode volumetrice de dozare pentru produsul α-etil-α-metilsuccinimidă

Irina Ionescu-Solomon, Vera Gamentzy, Ştefania Enache
Institutul pentru controlul de stat al medicamentelor şi cercetări farmaceutice

α-etil-α-metilsuccinimida (Zarontin, emeside, ethosuximidum, suximitin) este un nou produs din clasa medicamentelor anticonvulsive. Se administrează, sub formă de capsule gelatinoase ce conţin 0,25 g/capsulă, în diferite forme de *petit mal.*

Dată fiind introducerea în terapeutică a acestui produs, ne-am propus stabilirea unei metode volumetrice de dozare pentru controlul analitic curent. În acest scop, deoarece acest produs face parte din clasa imidelor, cercetările noastre s-au îndrepat asupra posibilităţilor de dozare a grupării caracteristice acestei clase, care conferă acestora un caracter acid.

Bazaţi pe faptul că hidrogenul grupei = NH poate fi separat ca proton, am căutat să punem la punct un procedeu de dozare, care constă în înlocuirea hidrogenului de la grupa = HN cu un cation metalic. Astfel, am încercat să obţinem un derivat argentic :

$$\begin{matrix}-CO\\ \quad\rangle NH\\ -CO\end{matrix} + Ag^{+} \longrightarrow \begin{matrix}-CO\\ \quad\rangle NAg\\ -CO\end{matrix} + H^{+}$$

şi titrarea acidităţii rezultate. În acest scop, am folosit o soluţie 0,1 N de azotat de argint, titrînd aciditatea rezultată din reacţie cu o soluţie 0,1 n de hidroxid de sodiu.

Reactivii necesari :

— Soluţie azotat de argint 0,1 N
— Soluţie alcoolică 1% de fenolftaleină
— Soluţie hidroxid de sodiu 0,1 N.

Tehnica de lucru

Se ia în lucru din conţinutul capsulei o cantitate echivalentă la 0,20—0,25 g α-etil-α-metilsuccinimidă, se dizolvă în apă, iar soluţia astfel obţinută se neutralizează. Se adaugă 10 ml azotat de argint 0,1 N şi se încălzeşte la fierbere. După răcire, se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 N, folosind ca indicator fenolftaleina. Rezultatele obţinute sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea de produs luată în lucru (în g)	α-etil-α-metilsuccinimidă pe capsulă		Eroare (%)
		Grame (teoretic)	Grame găsite	
1	0,404 0	0,25	0,240 0	−4,0
2	0,482 9	0,25	0,241 0	−3,6
3	0,512 9	0,25	0,257 0	+2,8
4	0,473 0	0,25	0,240 5	−3,8
5	0,504 3	0,25	0,256 0	+2,5
6	0,465 8	0,25	0,240 7	−3,72

Literatura consultată citează, pentru clasa enolilor şi a imidelor, o metodă de dozare în mediul neapos, folosind ca solvent dimetilformamida; ca titrant, soluţia de metoxid de sodiu şi ca indicator, azo-violetul sau albastrul de timol.

Încercînd aplicarea acestui procedeu la produsul α-etil-α-metilsuccinimidă, nu am obţinut rezultate satisfăcătoare datorită solventului a cărui bazicitate s-a dovedit prea slabă pentru a solva protonul. De aceea am încercat experimentarea şi a altor solvenţi. Cercetările noastre s-au oprit asupra etilendiaminei care s-a dovedit cel mai bun solvent de nivelare. Am experimentat o serie de titrări, folosind ca solvent etilendiamina, ca titrant soluţie 0,1 N de hidroxid de sodiu în amestec de metanol-benzen, indicator azo-violet.

Reactivi necesari:

— soluţie 0,1 N de hidroxid de sodiu în metanol-benzen;
— etilendiamină;
— soluţie saturată de azo-violet în benzen.

Tehnica de lucru

Se ia în lucru o cantitate din conţinutul capsulei echivalentă la 0,20—0,25 g α-etil-α-metilsuccinimidă, se dizolvă în 25 ml etilendiamină, se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 N în metanolbenzen, pînă la coloraţie albastră (indicator azo-violet).

Rezultatele obţinute sînt înscrise în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Cantitatea de produs luat în lucru (în g)	α-etil-α-metilsuccinimidă pe capsulă		Eroare (%)
		Grame (teoretic)	Grame găsite	
1	0,446 5	0,25	0,254 0	+1,60
2	0,457 5	0,25	0,256 6	+2,64
3	0,448 5	0,25	0,259 0	+3,68
4	0,509 8	0,25	0,245 0	−2,20
5	0,439 2	0,25	0,245 0	−2,20
6	0,488 7	0,25	0,250 4	+1,60
7	0,492 0	0,25	0,257 0	+2,80

Pentru a avea siguranţa că virajul indicatorului concordă cu punctul final al titrării, am făcut o serie de determinări potenţiometrice, folosind ca sistem de electrozi platină — calomel. Punctul maxim obţinut pe curba diferenţială corespunde cu virajul vizual al indicatorului (fig. 1).

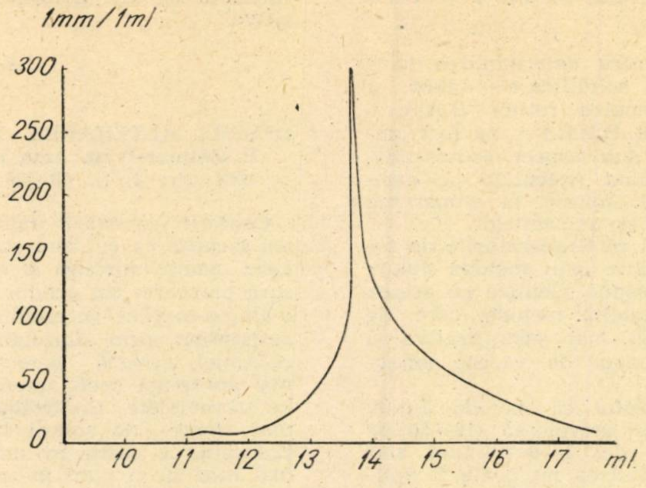


Fig. 1.

Concluzii

S-au pus la punct două procedee volumetrice în vederea determinării α-etil-α-metilsuccinimidei prin produsul Zarontin:

1. Un procedeu bazat pe formarea unui derivat argentic şi titrarea acidităţii echivalente.

2. Un procedeu de titrare în mediu neapos, bazat pe determinarea acidităţii produsului, folosind ca solvent etilendiamina; ca titrant, o soluţie de hidroxid de sodiu în metanol-benzen 0,1 N, iar ca indicator, azo-violet. Ca metodă de control pentru titrarea în mediu neapos, s-au efectuat titrări potenţiometrice.

Ambele metode sînt simple, dau rezultate reproductibile, cu erori ce se încadrează în limitele admise.

Articol intrat în redacţie la 11.IV.1964.

Indicele de clasificare: 615.782

REFERATE

STUDIUL COMPARATIV AL METODELOR DE DETERMINARE A TEMPERATURILOR DE SOLIDIFICARE, K. Katona, Acta pharm. hung., 1964, vol. 34, nr. 4, p. 172—174

Metodele pentru determinarea temperaturilor de solidificare — Jukov, și cea cu termometru rotitor D.A.B. 6 (Nachtrag, 1959, D.B.R.) — au fost luate în studiu sub aspect comparativ, experiențele fiind executate pe excipienții oficinali folosiți la prepararea supozitoarelor și unguentelor.

S-a constatat că temperaturile de solidificare stabilite prin metoda Jukov nu sînt întotdeauna identice cu acelea aflate prin cealaltă metodă, care, de fapt, sînt mult mai semnificative și actuale din punct de vedere tehnologic.

Afară de faptul că metoda Jukov este înceată și anevoioasă (10—50 de minute, față de 1—6 minute), sînt chiar cazuri cînd ea nu poate fi aplicată (lanolină, vaseline).

A. Schweiger

CORELAȚIILE DINTRE CĂLDURA DE HIDRATARE ȘI VALOAREA H.L.B. A TENSIOACTIVELOR, I. Rácz și E. Orbán, Acta pharm. hung., 1964, vol. 34, nr. 4, p. 175—179

Autorii au elaborat o metodă calorimetrică rapidă pentru determinarea experimentală a valorilor H.L.B. a substanțelor tensioactive hidrofile lichide.

Principiul care a stat la baza acestei metode a fost elaborat pe baza observației după care există o relație liniară între căldura de hidratare a substanțelor tensioactive hidrofile lichide și valoarea H.L.B.

Metoda este aplicabilă și la determinarea valorii H.L.B., în cazul amestecurilor de substanțe tensioactive. Însă în acest caz se constată, în concordanță cu alți autori, diferențe pozitive.

A. Schweiger

DESPRE ALTERAREA XILOCAINEI, E. Zöllner-Iván, Acta pharm. hung., 1964, nr. 2, p. 49—59

Conform cercetării autoarei, xilocaina, socotită ca cel mai stabil anestezic local, poate hidroliza și ea într-o măsură oarecare. Un produs de hidroliză, 2-amino-m-xilol (m-xilidina), poate fi determinat prin diazotare și cuplare cu timol, această determinare fiind mai apropiată decît aceea de absorbție în ultraviolete. Controlînd un număr mai mare de soluții injectabile de Lidocain, a găsit, în unele, cantități mai mici de 5 γ/ml m-xilidină, iar în 4 probe între 25 și 50 γ/ml. Aceste din urmă preparate au fost colorate în roz-violaceu.

Pe probe-martor a cercetat influența variației pH-ului și acțiunea căldurii asupra stabilității preparatului cu ocazia sterilizării. A stabilit că m-xilidina, găsită în soluțiile injectabile, nu s-a format în timpul sterilizării, ci, după toate probabilitățile, substanța activă folosită la preparare a fost inițial impurificată, găsindu-se în cîteva probe 1—2 mg/g.

În consecință, recomandă ca clorhidratul de xilocaină, care urmează să intre în producție, să fie controlat în privința m-xilidinei, deoarece această impuritate poate cauza colorarea șarjelor de fabricație, devenind inutilizabile în terapie.

A. Schweiger

FARMACIA
vol. XIII, nr. 1, anul 1965

Contribuţii la metodologia de control a p-aminobenzoatului de etil, clorhidratului de procaină şi sulfacetamidei

E. Pavel, Al. Matei, Elena Matei

Lucrare efectuată în Laboratorul regional pentru controlul medicamentelor, Regiunea Argeş

Actualul stadiu de dezvoltare profesională ridică probleme legate de metodologia de control chimic şi fizico-chimic pentru produsele recepţionate, controlate şi difuzate în reţeaua farmaceutică la nivelul regiunilor noastre.

Acest fapt se datoreşte efortului ştiinţific continuu în vederea îmbunătăţirii metodologiei analitice, care determină introducerea, în practica curentă, a procedeelor mai specifice, mai precise şi mai rapide.

Aceasta explică de ce unele farmacopee, editate la diferite intervale de timp, oficializează pentru acelaşi medicament variate metode de dozare.

În afară de acest aspect, trebuie să luăm în consideraţie şi faptul că în numeroase farmacopee sau în lucrări apărute *pro farmacopoea*, în aceeaşi perioadă de timp, se propun metode diferite pentru aceeaşi substanţă, ceea ce denotă o concepţie ştiinţifică neunitară la întocmirea metodologiei oficializate.

Acest motiv ne-a determinat să luăm în studiu o serie de substanţe, în scopul stabilirii metodelor de dozare cele mai corespunzătoare, celei mai convenabile, cu atît mai mult, cu cît în actuala perioadă se pregăteşte materialul necesar pentru viitoarea farmacopee romînă.

Cercetările noastre au fost orientate asupra unor substanţe medicamentoase ce conţin în molecula lor grupări aminice-aromatice primare, pentru care sînt oficializate diferite metode de dozare.

Ţinînd seama de posibilităţile noastre de experimentare, am ales următoarele substanţe: anestezina (benzocaina, p-aminobenzoatul de etil), clorhidratul de procaină (novocaină, clorhidrat de 4-aminobenzoildietilaminoetanol) şi sulfacetamida (sulfanilacetamida, 4-aminofenilacetilsulfonamida).

Pentru dozarea anestezinei sînt oficializate următoarele metode:

— metoda bromatometrică, prevăzută în Farmacopeea ungară (6);

— metoda nitritometrică în prezenţa indicatorului extern (hîrtie cu iodură amidonată), oficializată de Farmacopeea cehă, care prevede, totodată, şi o tehnică potenţiometrică (4) tot cu nitrit de sodiu, înscrisă şi în Farmacopeea britanică (5);

— metoda nitritometrică în prezenţă de indicatori interni-tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil, stabilită iniţial de un colectiv de cercetători romîni de la I.C.S.M.C.F. (17) şi prevăzută în farmacopee mai

recent apărute, cum este Farmacopeea U.R.S.S. IX (3) cu modificarea care constă în adaos de albastru de metilen (3 ; 13) la indicatorul intern tropeolin 00 (Oranj IV).

Pentru dozarea clorhidratului de procaină sînt oficializate :

— metode care constau în dozarea cu hidroxid de sodiu a acidului clorhidric din moleculă, în amestec de solvent (alcool, cloroform) și în prezența fenolftaleinei ca indicator (1 ; 2 ; 3 ; 7), metode care au întîmpinat obiecții întemeiate din partea unor cercetători (14), în ceea ce privește virajul neprecis al indicatorului la sfîrșitul titrării ;

— metoda nitritometrică în prezența indicatorului extern (hîrtie cu iodură amidonată), precum și o tehnică potențiometrică tot cu nitrit de sodiu, înscrisă în Farmacopeea cehă, aceasta din urmă fiind prevăzută și de Farmacopeea britanică.

Sulfacetamida se dozează prin :

— metoda acidimetrică cu hidroxid de sodiu în prezența fenolftaleinei ca indicator, așa cum oficializează F.R. VII (1) și Farmacopeea U.R.S.S. VIII (2) ;

— metoda bromatometrică directă în prezența acidului acetic, folosind ca indicator indigo-carminul, așa cum prevede Farmacopeea germană (8) ;

— o metodă folosită de Farmacopeea cehă (4), care determină funcția paraminică nitritometric, în prezența indicatorului extern (hîrtie cu iodură amidonată), precum și potențiometric, tot cu nitrit de sodiu.

Farmacopeea britanică (5), și U.S.P. XV (9) oficializează, de asemenea, metoda nitritometrică în prezență de indicator extern.

Deși metoda nitritometrică în prezența de indicator extern pentru dozarea sulfamidelor necesită precauții tehnice deosebite [temperatura să nu depășească 15°, tatonări prealabile pentru stabilirea sfîrșitului titrării (15) etc.], totuși, în lucrări recent publicate în literatura de specialitate, în vederea întocmirii de monografii pentru noile Farmacopee (10 ; 11), această metodă este preferată din motive de specialitate.

Față de cele arătate, rezultă că pentru cele trei substanțe luate în studiu și care conțin funcția aminică aromatică primară, există o tendință evidentă de a introduce — în vederea dozării lor — metode nitritometrice, fie în prezență de indicator extern (hîrtie cu iodură amidonată), cum este cazul sulfacetamidei (10 ; 11), fie în prezența de indicator intern (3), cum este cazul anestezinei.

Ținînd seama de faptul că metoda nitritometrică în prezență de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil] a fost extinsă pentru dozarea a numeroase substanțe medicamentoase ce conțin gruparea aminică aromatică primară (18—24), în condiții deosebit de avantajoase față de celelalte metode cunoscute, fapt confirmat și de alți cercetători din țară (14 ; 12) și din străinătate (13), ne-am propus să facem un studiu comparativ între metodele amintite și metoda nitritometrică, în prezența indicatorilor interni — tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil.

Orientarea cercetărilor noastre a fost determinată și de faptul că suplimentul la F.R. VII oficializează metoda nitritometrică în prezență de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil] pentru sulfaguanidină (18) cu rezultate superioare față de metodele prevăzute în celelalte farmacopee privind această substanță.

În acest scop, am folosit tehnica exactă, descrisă de farmacopeele care oficializează substanțele pe care ne-am propus să le studiem și, totodată, am folosit pentru aceste substanțe tehnica nitritometrică în prezența de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil] propusă de autorii romîni și publicată în lucrările de specialitate (17, 20, 22, 24). Datele obținute de noi ne-au permis să tragem concluziile respective și să apreciem care este metoda cea mai convenabilă.

Partea experimentală

Pentru metodele cercetate, în toate experimentările efectuate, am folosit același lot din fiecare substanță, care, în prealabil, a fost omogenizată și găsită corespunzătoare din punctul de vedere al purității, iar reactivii întrebuințați s-au preparat conform prevederilor din farmacopeele respective, precum și al datelor din literatură pentru fiecare metodă în parte.

Discutarea și interpretarea rezultatelor

Experimentînd metodele de dozare a anestezinei oficializate de diferite farmacopee, am constatat că tehnica saponificării este laborioasă și rezultatele obținute (99,09%) sînt sub prevederile F.R. VII (99,5%).

Valorile mai mici obținute se datoresc faptului că reacția de saponificare este mai greu de condus cu randamente bune, precum și faptului că farmacopeele respective nu precizează condițiile termice pentru conducerea saponificării. Precizăm că pentru stabilirea condițiilor termice optime am făcut numeroase încercări de saponificare pe baia de apă și pe sită, direct la flacără mică, rezultatele cele mai bune obținîndu-le prin această ultimă tehnică.

O parte dintre deficiențele semnalate de noi au fost observate și de alți autori (14).

În ceea ce privește procedeul bromatometric (6), acesta ne-a condus la rezultate mărite peste 100% (100,38%), cu toate precauțiile luate în timpul experimentărilor în vederea evitării pierderilor de brom.

Această metodă este, de asemenea, laborioasă.

Referitor la metoda nitritometrică în prezența indicatorului extern (4), precizăm că, deși în literatura de specialitate există obiecții întemeiate, din care rezultă că este o metodă laborioasă care necesită precauții deosebite (condiții de temperatură, aproximarea prealabilă a cantităților de reactivi de titrare etc.) (4, 15), totuși am experimentat-o pentru a putea compara rezultatele obținute, pe de o parte, cu celelalte metode (prin saponificare și bromatometrică), iar pe de altă parte cu cele nitritometrice, în prezența de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil].

Valorile obținute prin această metodă sînt, de asemenea, crescute peste 100% (100,26%), fapt care se explică prin dificultatea stabilirii exacte a sfîrșitului titrării.

Metodele nitritometrice care folosesc indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil] ne-au condus la cele mai bune rezultate. Astfel, dacă pentru toate metodele experimentate se observă că eroarea medie pătratică este, în general, în limita obișnuită a celor volumetrice,

în schimb, variaţia determinărilor în jurul mediei este mult diferită la celelalte metode experimentate, în comparaţie cu metoda nitritometrică în prezenţa de indicatori interni.

Pentru metoda nitritometrică, care foloseşte un singur indicator intern (17), variaţia are valoare de 0,01, iar pentru metoda care foloseşte indicator mixt (3) variaţia este aproape dublă.

Cît priveşte celelalte metode, valoarea variaţiei este de peste 10 ori mai mare decît cea obţinută prin metoda nitritometrică la un singur indicator intern.

De aici rezultă că datele obţinute prin metodele nitritometrice care folosesc indicatori interni conduc la rezultate comparabile, spre deosebire de celelalte metode, care dau valori mai dispersate. Acesta este, probabil, şi motivul pentru care Farmacopeea U.R.S.S. IX (3) renunţă la metoda oficializată în ediţia anterioară (2), înscriind metoda nitritometrică în prezenţă de indicatori interni, varianta cu adaos de albastru de metilen.

Experimentările făcute cu clorhidratul de procaină au arătat că prin metoda prevăzută în F.R. VII (1), Farmacopeea U.R.S.S. VIII (2) şi IX (3) şi Farmacopeea helvetică (7), care constă în dozarea acidului clorhidric din moleculă, se obţin, în general, rezultate mărite, fapt care se datoreşte, probabil, deplasării intervalului de viraj al indicatorului fenolftaleină în mediul de titrare (alcool + cloroform) (16).

Acest punct de vedere confirmă, de altfel, şi unele observaţii făcute de alţi autori (14) şi rezultă evident din compararea variantelor şi a rezultatelor determinărilor (A) obţinute prin metodele folosite.

Deşi varianta obţinută prin metodele oficializate este aproximativ de trei ori mai mare decît cea obţinută prin metoda nitritometrică şi admiţînd, în primă aproximare, că precizările metodelor ar fi comparabile, totuşi valorile determinărilor prin primul procedeu sînt constant peste 100%, ceea ce constituie un argument în plus, care confirmă punctul nostru de vedere enunţat mai sus.

Pentru sulfacetamidă, metodele experimentate au arătat că tehnica înscrisă în F.R. VII (1) şi Farmacopeea U.R.S.S. VIII (2) duce la rezultate care se încadrează, în general, în prevederile acestor farmacopee (minimum 99%) ; cu toate acestea, în comparaţie cu metoda nitritometrică în prezenţa de indicatori interni (20, 24), varianta obţinută pentru aceasta din urmă este de 4 ori mai mică decît la prima metodă, ceea ce dovedeşte că se obţin rezultate mult mai concordante decît în primul caz.

Metoda bromatometrică înscrisă în D.A.B. VI (8) duce la rezultate constant peste 100%, cu toate precauţiile luate în timpul titrării. Considerăm că aceste rezultate mărite se datoresc dificultăţilor de sesizare a sfîrşitului titrării.

Ţinem să arătăm că pentru această substanţă nu am mai folosit metoda nitritometrică în prezenţă de indicator extern (hîrtie cu iodură amidonată), prevăzută în Farmacopeea britanică (5) şi USP XV (9) şi propusă în lucrările „pro farmacopoea“, apărute în literatura de specialitate (10, 11), întrucît observaţiile noastre asupra acestei metode efectuate în cazul anestezinei au arătat, în mod convingător, superioritatea metodei nitritometrice la indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil].

După părerea noastră, metoda nitritometrică în prezenţă de indicator extern (hîrtie cu iodură amidonată), propusă în lucrările „pro farmaco-

poea", se bazează, pe de o parte, pe considerente de specificitate a reacției de diazotare pentru gruparea aminică aromatică primară, iar pe de altă parte faptului că autorii monografiei respective (10, 11) nu au cunoscut metoda nitritometrică în prezență de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil], descrisă de autori romîni (24).

Din cercetările efectuate asupra metodelor de dozare prevăzute în diferite farmacopee pentru anestezină, clorhidrat de procaină și sulfacetamidă în comparație cu metoda nitritometrică în prezență de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil], propusă de cercetătorii romîni de la I.C.D.M.C.F. (17, 18—24), rezultă că prin această metodă se obțin rezultatele cele mai concordante.

Ținînd seama că în literatura de specialitate, așa cum am arătat și mai înainte, în cazul produselor studiate de noi există o tendință de a folosi metoda nitritometrică, chiar în prezență de indicator extern (hîrtie cu iodură amidonată), tocmai datorită specificității reacției de diazotare, pe baza datelor pe care le-am obținut, considerăm că metoda cercetătorilor romîni prezintă avantaje superioare față de celelalte metode cunoscute, motiv care ne îngăduie să sugerăm ideea de a fi oficializată.

Apreciem că metoda nitritometrică în prezență de indicatori interni, pe lîngă avantajul exactității, nu necesită condiții speciale de lucru sau precauții deosebite, este economică în sensul că se folosesc reactivi dintre cei mai uzuali, ceea ce o face ușor accesibilă în orice laborator pentru controlul medicamentelor.

Concluzii

Cercetările întreprinse în scopul stabilirii celor mai convenabile metode de dozare pentru unele substanțe ce conțin în molecula lor gruparea aminică aromatică primară ne-au determinat să luăm în studiu 3 substanțe, dintre cele mai frecvent folosite în practică și anume: anestezina (benzocaina, p-aminobenzoatul de etil), clorhidratul de procaină (novocaina, clorhidrat de 4-aminobenzoildietilaminoetanol) și sulfacetamida (sulfanilacetamidă, 4-aminofenilacetilsulfonamidă).

Experimentările au avut în vedere metodele oficializate în diferite farmacopee, precum și lucrările „pro farmacopoea" apărute în literatura de specialitate și ne-au condus la următoarele concluzii:

1. Datele obținute pentru dozarea anestezinei prin metoda înscrisă în F.R. VII (1), Farmacopeea U.R.S.S. VIII (2) au arătat că această metodă este laborioasă și conduce la variante apreciabile, motiv pentru care, probabil, Farmacopeea U.R.S.S. IX (3) a renunțat la oficializarea ei.

Metoda bromatometrică prevăzută în Farmacopeea ungară (6), precum și cea nitritometrică în prezență de indicator extern (hîrtie cu iodură amidonată) din Farmacopeea cehă (4) conduc, de asemenea, la variante mari și la rezultate constant mărite (peste 100% și sînt și laborioase).

Rezultatele cele mai concludente s-au obținut prin metoda nitritometrică în prezență de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil] și cu bromură de potasiu cu rol de catalizator pusă la punct de Colectivul de cercetători romîni de la I.C.S.M.C.F.; de asemenea, rezultate bune s-au obținut și prin varianta oficializată de Farmacopeea U.R.S.S. IX (3), care folosește adaos de albastru de metilen la tropeolin 00 (Oranj IV).

2. Metoda de dozare acidimetrică oficializată de F.R. VII (1), Farmacopeea U.R.S.S. VIII (2) şi IX (3), experimentată în cazul clorhidratului de procaină, a arătat că se obţin rezultate constante peste 100%, probabil datorită deplasării intervalului de viraj al indicatorului (fenolftaleină) în mediul de titrare folosit (alcool + cloroform).

Metoda nitritometrică în prezenţă de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil], experimentată comparativ, a condus la concluzia că aceasta este preferabilă, atît din motive de specificitate, cît şi din punctul de vedere al concordanţei rezultatelor.

3. Pentru sulfacetamidă metoda acidimetrică, oficializată de F.R. VII (1) şi Farmacopeea U.R.S.S. VIII (2), precum şi metoda bromatometrică, prevăzută de D.A.B. VI (8), studiate în comparaţie cu cea nitritometrică în prezenţă de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil], au arătat că în primul caz se obţin variante mai mari decît prin metoda nitritometrică, iar prin cea bromatometrică (D.A.B. VI) (8) se obţin rezultate constant peste 100%, datorită dificultăţii stabilirii sfîrşitului titrării.

4. Considerăm că tendinţa care există în literatură de a oficializa metode nitritometrice chiar la indicator extern, după cum reiese din unele lucrări „pro farmacopoea", publicate înainte de apariţia procedeului nitritometric în prezenţă de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil] al autorilor romîni pentru substanţele respective, este justificată datorită specificităţii reacţiei de diazotare.

Bazaţi pe datele obţinute de noi, sugerăm oficializarea metodei nitritometrice în prezenţă de indicatori interni [tropeolin 00 (Oranj IV) sau galben de metanil] în viitoarea ediţie a farmacopeei romîne.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Farmacopeea romînă, Ed. a VII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1956.
2. *** — Gos. Farm. SSSR VIII, Medghiz, Moscova, 1952.
3. *** — Gos. Farm. SSSR IX, Medghiz, Moscova, 1961.
4. *** — Ph. Bohemoslovenica (Ph. Bs.), ed. a II-a, Praga, 1954.
5. *** — Brit. Pharm.
6. *** — Ph. Hungarica, Ed. a V-a, 1954.
7. *** — Ph. Helvetica, ed. a V-a.
8. *** — D.A.B., Ed. a VI-a, 1954.
9. *** — U.S.P., Ed. a XV-a.
10. *** — *Ann. pharmac. franç.*, 15, 261, 264, 265, 1957.
11. *** — *Bool. chim. farmac.*, 8, 476, 1958.
12. BERAL H. şi colab. — *Pharm. Zentralh.*, 1960, vol. 99, p. 614.
13. ERMEEVA V. şi colab. — *Apt. delo*, 1960, vol. 9, nr. 3, p. 60.
14. GAVRILĂ E. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 9.
15. GROŞEV A. P. — Tehniceskii analiz, 453—454.
16. IZMAILOV N. A. — Electrohimiia Bastvorov, Harkov, 1959, p. 771—932.
17. VASILIEV R. şi colab. — Conferinţa naţională de farmacie, Bucureşti, 1958.
18. VASILIEV R. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1958, p. 327.
19. VASILIEV R., WERMESCHER B. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, nr. 9.
20. VASILIEV R. şi colab. — Lucrări de control al medicamentelor, Timişoara, 1960, p. 3.
21. VASILIEV R. şi colab. — *Rev. Chimie (Bucureşti)*, 1960, nr. 7, p. 422.
22. VASILIEV R. şi colab. — *Arzn. Stand.*, 1960, nr. 2, p. 1.
23. VASILIEV R. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, p. 43.
24. VASILIEV R. — *Pharmazie*, 1962, nr. 8, p. 437, 440.

Articol intrat în redacţie la 25.VII.1964.

Indicele de clasificare: 615.781.6

I N F O R M A Ț I I

Consfătuirea regională de farmacie de la Băile Herculane

În zilele de 15—17.V.1964, a avut loc la Băile Herculane o consfătuire regională de farmacie organizată de U.S.S.M., Filiala Banat, Secția farmacie, în colaborare cu O.F.R. Banat, cu tema : „Problemele actuale ale farmaciei".

La această consfătuire au participat peste 300 de invitați din regiune și din întreaga țară. Au luat parte, de asemenea, delegați ai D.G.F. din M.S.P.S., delegați ai facultăților de farmacie din țară, ai Institutului pentru controlul de stat al medicamentelor și cercetări farmaceutice, ai Institutului de cercetări chimicefarmaceutice, precum și ai Direcției generale a industriei de medicamente din M.I.P.C. și reprezentanții unor fabrici de medicamente.

În ședința destinată discutării problemei cadrelor medii din sectorul farmaceutic, referatele prezentate au analizat situația cadrelor medii din farmacia din trecut și au prezentat situația actuală, făcînd propuneri concrete, cu privire la atribuțiile lor. I. Voiculescu și colab. au făcut observații cu privire la actuala programă analitică pentru asistenții de farmacie, aducînd propuneri pentru modificarea ei în conformitate cu sarcinile asistenților.

Utilizarea cadrelor medii la receptură și aportul lor ca ajutoare ale farmaciștilor au fost analizate în referatul prezentat de I. Voiculescu și S. Dimeca. Importanța problemei cadrelor medii rezultă din numărul mare de participanți care au luat parte la discuții.

Sîmbătă 16.V. au avut loc ședințele de comunicări pe secții.

În cadrul Secției de tehnică farmaceutică au fost prezentate 8 lucrări care au tratat teme variate.

Un loc de seamă au ocupat lucrările care au dezbătut problema preparării soluțiilor injectabile în farmacie. Cităm prepararea soluțiilor injectabile pentru perfuzii (A. Schreiber și colab.), a tuberculostaticelor de releu pentru perfuzii (O. Bălănescu), a soluției de bicarbonat de sodiu (P. Gotterbarm și colab.), precum și posibilitatea asocierii dextranului cu alte soluții injectabile (A. Schweiger și colab.).

Pe linia îmbunătățirii calității medicamentelor a fost comunicarea care s-a ocupat de corectarea gustului unor prescripții magistrale lichide (V. Popovici, M. Cristețiu).

O preocupare de seamă a constituit-o introducerea metodelor de muncă capabile să mărească productivitatea. Astfel, s-a preconizat un aparat pentru divizarea supozitoarelor (M. Bachner) ; de asemenea, s-a experimentat aparatul universal R.G. 3 cu reale posibilități de aplicare în farmacie (S. Dimeca).

O continuare a lucrărilor privitoare la conservarea medicamentelor a constituit-o comunicarea colectivului L.R.C.M. asupra influenței luminii.

În Secția de farmacologie-toxicologie-botanică, s-au prezentat 12 comunicări, ca rezultat al colaborării dintre medici și farmaciști, ocupîndu-se în special de acțiunea terapeutică a produselor industriei noastre farmaceutice.

Au fost cercetate unele aspecte teoretice ca : modificările rezervei alcaline sub influența antideprinului (N. Dragomir și colab.) ; sulfamidemia la suinee cu retamid (A. Vințan și colab.), precum și aspecte practice ca în comunicările : „Valoarea terapeutică a vitaminelor B_2 și PP în combaterea nașterii premature" (Al. Lambescu, A. Pîrva) ; „Utilizarea antibioticelor romînești în tuberculoza pulmonară" (V. Popovici și colab.), a xilinei ca anestezic în amigdalectomie (M. Aldescu, Șt. Gămănescu) și a antihistaminicelor (M. Borcescu, I. Arvinti).

N. Dragomir și M. Roxin au prezentat rezultatele testării acțiunii diuretice a unor combinații organomercurice.

Au fost prezentate lucrări preconizînd noi metode de tratament : contribuții la terapia energo-dinamico-hepatotropă în hepatita epidemică (N. Dragomir și colab.), tratamentul tricomonazei vaginale cu ovule conținînd rivanol-oxicianură

de mercur (V. Lipianu și colab.), precum și utilizarea infuziei de *Folium myrtili*, pentru tratamentul peroral al diabetului (St. Keller și colab.).

Cercetarea florei medicinale spontane a parcului natural Teiuș din Caransebeș a constituit subiectul unei comunicări prezentate de R. Czelly și St. Gămănescu.

În Secția chimie — controlul medicamentelor, s-au prezentat 10 comunicări. I. Dick și colab. au prezentat cercetările lor privitoare la noi complecși din seria acidului paraaminosalicilic.

Preocupările privitoare la controlul medicamentelor au reieșit din lucrările prezentate de Colectivul L.R.C.M. Amintim dozarea complexometrică a oxidului de fier zaharat și dozarea volumetrică a fosfaților (A. Spitzer și colab.), cromatografia pe hîrtie a unor coloranți utilizați în farmacie, dozarea colorimetrică a sparteinei și controlul statistic al divizării comprimatelor (V. Popovici și colab.).

În domeniul chimiei alimentare, V. Lupea și colab. au prezentat comunicări privitoare la conținutul în cupru și mangan al unor alimente vegetale.

Cîteva reacții de identificare pentru unele probleme tipizate și o metodă de preparare a sărurilor de molibden și wolfram au fost prezentate de T. Petrovici.

După ședințele de comunicări s-au organizat cercuri în care s-au prezentat referate urmate de discuții.

În cadrul cercului de organizare farmaceutică s-au analizat structura stocurilor supranormative și problema dotării unităților farmaceutice cu aparatură și veselă.

La cercul de tehnică-farmaceutică, Ionescu P. Stoian a prezentat un referat privitor la noutățile din F.R. VIII., iar C. Popescu, un referat privitor la utilizarea substanțelor tensioactive în farmacie.

La cercul de control al medicamentelor s-au prezentat referatul prof. Gh. Ciogolea privitor la noile metode de analiză, referatul I. Cruceanu asupra organizării documentării și cel expus de H. Beral asupra noilor metode de analiză prevăzute în F.R. VIII.

În aceeași zi, a avut loc ședința de închidere. Concluziile au fost prezentate de prof. N. Ioanid, vicepreședinte al Societății de farmacie din U.S.S.M. În încheiere, președintele secției de farmacie a filialei Banat, I. Voiculescu, a mulțumit participanților pentru contribuția pe care au avut-o la desfășurarea lucrărilor Consfătuirii.

★

Lucrările comunicate au fost la un nivel științific ridicat, aducîndu-se contribuții valoroase, atît de ordin teoretic, cît și practic. Din cadrul lucrărilor de organizare, se evidențiază interesul deosebit pentru stabilirea profilului cadrelor medii din rețeaua farmaceutică. Atît din materialul prezentat, cît și din discuții a reieșit necesitatea unei pregătiri tot mai strîns legate de atribuțiile asistentului de farmacie.

În cadrul lucrărilor de tehnică farmaceutică, s-a remarcat preocuparea permanentă pentru medicamente de calitate superioară prin extinderea tehnicii noi, prin mecanizarea unor operații farmaceutice și stabilirea unor condiții optime pentru prepararea, stabilitatea și conservarea acestora.

În ceea ce privește controlul medicamentelor, trebuie subliniată contribuția valoroasă a comunicărilor făcute pentru asigurarea calității medicamentelor prin metode moderne, precise și ușor de aplicat.

Este foarte îmbucurător că în acest domeniu se folosesc, în mod curent, metode de cercetare, ca: complexometria, cromatografia, spectrofotometria și altele iar în ceea ce privește lucrările de farmacologie ele se caracterizează nu numai prin valoarea lor teoretică și practică, ci și prin strînsa colaborare între medici și farmaciști.

Se remarcă, de asemenea, preocuparea permanentă a farmaciștilor de a valorifica pregătirea lor complexă de analist, biolog și farmacist, în disciplinele de specialitate cum sînt: toxicologia și farmacologia.

Un fapt demn de subliniat la această consfătuire este organizarea discuțiilor pe cercuri, pe baza unor referate privitoare la problemele cele mai actuale ale științelor farmaceutice, substanțe tensioactive, pirogeni, prevederile noii farmacopee etc., iar în ceea ce privește valoarea lucrărilor prezentate, organizarea pe cercuri, precum și larga participare a unor farmaciști din întreaga țară, medici, cadre didactice, specialiști din institutele de cercetări, fabrici de medicamente etc. Consfătuirea a avut un caracter de manifestare interregional.

V. Popovici

RECENZII

BIOCHEMIE (Biochimie)

P. Karlson

Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964, 380 p.

Lucrarea reprezintă un curs scurt de biochimie care apare în ediția a IV-a. Materialul prezentat oglindește progresul realizat în ultima vreme în biochimie. În această ediție s-a ținut seama de nomenclatura internațională stabilită în ultimul timp, menținîndu-se, totodată, și unele din denumirile vechi, pentru a ușura consultarea literaturii în întregime.

Capitolul de acizi nucleinici a fost modificat în întregime și axat, în special, pe informația genetică și valorificarea ei. În general, toate capitolele au fost alcătuite ținînd seama de cele mai noi rezultate. Formulele au fost revizuite, iar unele mecanisme sînt expuse în scheme sugestive, ceea ce face ca înțelegerea lor să fie mai ușoară. Îmbrățișînd domenii variate — de la transportul de electroni, pînă la bolile legate de metabolism —, autorul reușește să prezinte probleme din cele mai complexe, în mod simplu și accesibil. Materialul este împărțit în 23 de capitole care cuprind o sinteză a biochimiei moderne. Lucrarea este adresată studenților și specialiștilor care doresc să se orienteze în biochimie. Redactarea este clară, concisă și precisă, iar stilul curgător, ușor de urmărit. Poate fi consultată cu real folos de farmaciști și medici care găsesc date informative prețioase pentru activitatea profesională.

Prof. *Gh. Niculescu*

PHARMAKOLOGIE (Farmacologie)

G. Kuschinsky, H. Lülman

Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964, 331 p.

Spre deosebire de majoritatea tratatelor de farmacologie, acesta prezintă aspecte noi privind, în primul rînd, modul de prezentare a materialului. Astfel, lucrarea începe cu farmacologia substanțelor cu acțiune asupra organelor vegetative (sistemul nervos vegetativ, musculatura netedă, inima, sîngele, rinichii, tubul digestiv).

Celelalte capitole sînt tratate în următoarea succesiune: sistemul motor, senzorial, sistemul nervos central, glandele endocrine, vitaminele, terapia antiinfecțioasă, chemoterapia tumorilor, terapia locală. După această parte, care reprezintă farmacologia specială, urmează capitolul de farmacologie generală. În încheiere, sînt date generale privind intoxicațiile.

Dacă prezentarea farmacologiei generale la sfîrșitul lucrării are avantaje pentru anumite aspecte (relații-structură-acțiune), ea este în dezavantajul noțiunilor de bază (mecanism de acțiune, absorbție, metabolism, eliminare, cumulare, doze), pe care cititorul trebuie să le cunoască de la început.

Deși redusă ca număr de pagini, lucrarea este cuprinzătoare, la curent cu cele mai noi și importante achiziții. Sînt înlăturate aspectele vechi, medicamentele depășite, iar cele cu importanță mică sînt tratate pe scurt. Lucrarea atrage pe cititor prin prezentarea echilibrată, succintă, clară, a materialului. Majoritatea capitolelor sînt însoțite de scheme clare și sugestive privind mecanismul de acțiune.

În toată lucrarea se observă o orientare fiziologică și fiziopatologică rațională, fără să fie neglijată legătura strînsă cu biochimia și chimia farmaceutică.

La sfîrșitul lucrării sînt prezentate, în ordine cronologică, cele mai importante realizări în domeniul farmacologiei de-a lungul veacurilor.

Lucrarea este utilă pentru o informare generală a studenților, medicilor clinicieni și farmaciștilor. Pentru un cititor care urmărește o documentare completă, cartea este insuficientă, rămînînd un îndreptar care trebuie completat cu diferite alte tratate.

Prof. *Gh. Niculescu*

DOCUMENTARE TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

CERCETĂRI ASUPRA MĂRIMII PARTICULELOR ÎN UNGUENTE OFTALMICE, **F. Müller, H. Seidel,** Pharmazie, 1963, nr. 18, p. 803

Excipienții pentru unguente în general, cît și pentru unguente oftalmice au fost discutați în numeroase lucrări, fără a se da însă o atenție deosebită și substanțelor încorporate în acești excipienți, mai ales cînd acestea sînt insolubile. Această lipsă se reflectă și în prevederile farmacopeelor în care nu se arată mărimea particulelor de substanță solidă, sub aspectul unei limite maxime admise. Deoarece unguentele oftalmice sînt prescrise destul de des, mai ales cînd se caută o acțiune de durată, problema prelucrării substanțelor insolubile în astfel de unguente, ca și importanța gradului de pulverizare avansat în scopul unei acțiuni optime și evitarea unor acțiuni mecanice sau chimice de iritare a ochiului prezintă un interes deosebit.

După autori, limita maximă a mărimii particulelor solide din unguente care nu sînt iritante pentru ochi ar fi de 60 mμ. Din analiza unui număr de 72 de unguente oftalmice din farmacie și 9 preparate de industrie, această limită este, în general, depășită. De asemenea, s-a putut constata, la unele unguente, o lipsă de uniformitate în dispersarea pulberilor. Autorii recomandă pentru pulverizarea substanțelor solide aparatul de pulverizat „Pirouette", care duce la un grad de pulverizare satisfăcător, la cernerea pulberii rezultate prin sita corespunzătoare și la o atenție deosebită la omogenizarea unguentului. La preparatele industriale, aceste condiții sînt îndeplinite parțial, întrucît există condiții de lucru mai perfecționate.

Se recomandă, de asemenea, livrarea de către industrie a unor pulberi foarte fin pulverizate special pentru prepararea unguentelor oftalmice, precum și prevederi speciale în farmacopee pentru îmbunătățirea preparării unguentelor oftalmice.

N. Stanciu

O BAZĂ DE SUPOZITOARE UTILIZATĂ ÎN CONDIȚIILE CLIMATULUI TROPICAL ȘI TEHNOLOGIA PRELUCRĂRII EI, **G. Kedvessy, R. Regdon,** Pharm. Ind., 1963, nr. 25, p. 445

Problema excipienților pentru prepararea supozitoarelor, care să poată fi preparați și folosiți și la temperaturi relativ ridicate, a fost abordată destul de des. Realizarea unei baze care să corespundă unor condiții speciale de temperatură și umiditate nu este numai o problemă pentru țările tropicale unde temperatura depășește deseori 35—40°, ci și pentru țările cu variații mari de temperatură, unde untul de cacao de multe ori nu este utilizabil.

Autorii au urmărit realizarea unui excipient care să fie stabil în condiții de temperatură și umiditate relativ ridicate, care să se poată prelucra corect în supozitoare, să se păstreze fără a-și modifica forma și în același timp să cedeze corespunzător substanțele active încorporate. În acest scop, au examinat 40 de asocieri de substanțe diferite care se pot prelucra ca baze pentru supozitoare, dintre care următorul amestec a corespuns cel mai mult condițiilor urmărite :

Tween 60	1%
Lactoză	5%
Carbowax 1 500	14%
Carbowax 4 000	20%
Carbowax 6 000	60%

Din amestecul preparat prin topire la cald și uniformizare, s-au preparat supozitoare prin turnare. Supozitoarele ambalate în foi de aluminiu nu se deformează la 45°. Pentru a urmări cedarea substanțelor active, s-au preparat supozitoare cu clorură de sodiu, stabilindu-se că aceasta este cedată repede. Comportarea pe om s-a urmărit pe 30 de persoane fără a se stabili reacții de iritații locale.

N. Stanciu

CONSISTENŢA UNGUENTELOR ŞI TEMPERATURA, **H. Czetsch-Lindenwald, M. M. Motavi, N. Nassiv**, Pharm. Ind., 1964, nr. 26, p. 229

În lucrările de specialitate ca şi în farmacopee, consistenţa unguentelor este definită convenţional prin noţiunile de „unctuos" sau „o consistenţă care să permită întinderea pe piele". Autorii încearcă să delimiteze aceste noţiuni prin constante reologice şi să stabilească şi temperaturile la care aceste constante sînt valabile. În acest scop, s-a determinat consistenţa, exprimată în vîscozitate, la peste 90 de baze de unguente ca atare şi în amestecuri, la temperaturi între 10 şi 45°. Din cercetările făcute, rezultă, în primul rînd, că, sub aspect practic, unguentele care au o vîscozitate de pînă la 800 000 cP se pot întinde pe piele; un optimum de consistenţă şi vîscozitate este la aproximativ 450 000 cP ; sub 300 000 cP pînă la 30 000 cP unguentele sînt moi.

Bazele şi amestecurile de baze analizate prezintă deviaţii mari de la aceste valori mai ales la temperaturi peste 20°. Chiar unele preparate oficinale se află sub aceste valori şi necesită adjuvanţi pentru a le mări vîscozitatea. Aceşti adjuvanţi trebuie aleşi cu atenţie mai ales în cazul emulgatorilor neionogeni şi a macromoleculelor, care, în unele cazuri, pot duce, prin adsorbţie, formare de complecşi sau reacţii chimice, la o scădere a acţiunii substanţelor active.

N. Stanciu

SOLUŢII OFTALMICE CU SULFACETAMIDĂ, **Fletcher G. D. A. Norton**, Pharm. J., 1962, nr. 191, p. 145

La prepararea soluţiilor oftalmice cu sulfamide se preferă să se recurgă la sulfacetamidă-sodică, atît din cauza solubilităţii ei mari, cît şi din cauză că pH se poate aduce mai apropiat de neutru. Din cauza mediului slab alcalin, soluţiile la păstrare se colorează în brun, datorită unor procese de oxidare catalizate în mare măsură şi de lumină. În prezenţă de pirosulfit de sodiu 0,1—0,5% colorarea soluţiilor poate fi întîrziată cîteva luni.

Conservarea soluţiilor un timp mai îndelungat la o temperatură mai joasă antrenează, în funcţie de concentraţii, o cristalizare de sulfanilamidă, rezultată din dedublarea hidrolitică a sulfacetamidei. Această dedublare are loc şi dacă sterilizarea soluţiilor se face la 100°. După autori, se obţin soluţii care sînt stabile timp de 2 luni, dacă acestea se prepară în concentraţii de 10% sulfacetamidă sodică în prezenţa de 0,1% pirosulfit de sodiu, sterilizate la 115°.

N. Stanciu

CAPACITATEA DE SOLUBILIZARE A TWEEN 20, 60 şi 80 ASUPRA UNOR MEDICAMENTE GREU SOLUBILE ÎN APĂ (Nota a II-a), **D. Küttel**, Pharm. Zhalle., 1964, nr. 103, p. 10

În continuarea unei lucrări anterioare (id. 115. 1963) în care s-a expus metodologia de lucru pentru stabilirea solubilităţii unor substanţe greu solubile în apă în prezenţa *Tween* precum şi o relaţie de calcul al acestor procese, autorul studiază solubilizarea altor patru substanţe folosite în practică şi anume acetanilida, camforul, butobarbitalul şi paradiclorbenzenul. Ca solubilizant se folosesc, comparativ, cele trei tipuri de *Tween*. Cantităţile de *Tween* folosite ca solubilizanţi sînt de 3—9 g%. Prin diferenţa dintre cantitatea iniţială de substanţă solubilă în apă şi substanţa dizolvată în prezenţă de *Tween*, se stabileşte cantitatea de substanţă dizolvată sub acţiunea stabilizantului. Creşterea solubilizării substanţelor hidrofobe, în limitele concentraţiilor de solubilizant folosite, reprezentate grafic, urmează o dreaptă. Ca agent de solubilizare cu acţiune optimă s-a dovedit *Tween* 80 în cantitate de 8%. Faţă de cantitatea iniţială solubilă în apă, s-au stabilit următoarele creşteri : acetanilidă 1,136 g%, butobarbital 1,239 g%, camfor 1,090 g% şi paradiclorbenzol 0,877 g%.

Solubilizarea în prezenţa de *Tween* 80 nu are loc ca urmare a unei reacţii chimice, după cum s-a stabilit prin punctul de topire al componentelor.

N. Stanciu

INFLUENŢA SISTEMULUI HLB ÎN CEDAREA CLORAMFENICOLULUI DIN UNGUENTE OFTALMICE, **R. T. Yousef, M. N. Khavan**, Scientia pharm., 1964, nr. 32, p. 1

În unguentele oftalmice se recomandă, obişnuit, să se încorporeze, alături de baza grasă, şi un emulgator în

scopul favorizării aderării preparatului de mucoasa umedă. Natura şi cantitatea emulgatorului pot însă influenţa, în limite destul de largi, cedarea substanţei active din unguent, deci acţiunea ei. Autorii cercetează cedarea cloramfenicolului dintr-un unguent preparat cu vaselină în prezenţă de emulgatori neionogeni de tipul *Tween* şi Span cu raportul dintre activitatea hidrofilă şi hidrofobă (HLB) cunoscut.

Lucrînd cu 1% emulgator, se constată o cedare optimă la HLB 15,0—16,7 şi cedări minime la HLB 4,3, 6,4 şi 10,2.

Lucrînd cu 5% emulgator, s-a stabilit o creştere a cedării substanţei active în toate probele, dar la HLB 15,0—16,7 cedarea este mai scăzută, comparativ cu celelalte probe. Cedarea optimă s-a observat, în aceste cazuri, la probele cu HLB peste 6,4—8,6.

Cu 10% emulgator cedarea optimă este la HLB 8,6—10,7.

Dintre unguentele care conţin amestecuri de *Tween* şi Span cedarea cloramfenicolului este mai activă la unguente care conţin numai Span, ambele la HLB 8,6. Cînd se lucrează numai cu *Tween*, diferenţa cedării este mai mică, indiferent de concentraţiile de emulgator cu care se lucrează.

N. Stanciu

INFLUENŢA LUBRIFIANŢILOR ASUPRA SOLUBILIZĂRII SUBSTANŢELOR ACTIVE DIN COMPONENTE, **G. Levy, R. H. Gumtow,** J. pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 442

La prepararea comprimatelor este necesar să se folosească printre excipienţi şi substanţe care favorizează o scurgere uniformă a granulatelor din pîlnia de alimentare în matriţă şi o evacuare uşoară a comprimatului. Ca excipienţi lubrifianţi se folosesc, în general, substanţe insolubile în apă, hidrofobe, ceea ce are ca urmare că timpul de dizolvare a substanţelor active sau de dezagregare a comprimatelor este parţial întîrziat. Prin modul de aplicare a excipienţilor lubrifianţi asupra granulatelor care urmează să fie comprimate, în jurul particulelor se formează un înveliş, strat subţire sau film, care este deformat sau rupt numai parţial în procesul de comprimare. De aci rezultă posibilitatea ca viteza de dizolvare sau de dezagregare să fie modificată, întrucît fiecare particulă în parte de granulat devine şi ea parţial hidrofobă. Această ipoteză a fost verificată experimental în sensul că s-au preparat comprimate de acid salicilic cu lubrifianţi hidrosolubili (lauril sulfat de sodiu) şi liposolubili (stearat de magneziu) şi s-a determinat comparativ viteza de dizolvare a comprimatelor. În cazul lubrifiantului hidrosolubil viteza de dizolvare este mult crescută. Acest fenomen nu este datorit modificării reacţiei mediului sau unei solubilizări micelare, ci numai unei pătrunderi mai eficace a dizolvantului în comprimat şi în granulate, cînd solubilizarea este favorizată prin creşterea suprafeţei de contact.

N. Stanciu

DETERMINAREA CU ACID PERCLORIC A BROMHIDRATULUI DE SCOPOLAMINĂ, A BROMURII DE METILHOMATROPINĂ, A BROMHIDRATULUI DE HOMATROPINĂ, A CLORHIDRATULUI ŞI A FOSFATULUI DE CODEINĂ, **L. Nyitray,** Acta pharm. hung., 1964, nr. 2, p. 60—64

Autorul a determinat, în mediu neapos, dintre alcaloizii tropanici, bromhidratul de scopolamină, bromhidratul de homatropină, bromura de metilhomatropină, iar dintre alcaloizii fenantrenici, clorhidratul şi fosfatul de codeină.

În cazul halogenurilor de alcaloizi, solvenţii întrebuinţaţi au fost: acid acetic absolut, anhidridă acetică, acetat mercuric şi dioxan. S-a întrebuinţat un amestec de indicatori (tropeolin 00, albastru de metilen şi galben de metanil).

Fosfatul de codeină a fost solubilizat în acid acetic absolut şi anhidridă acetică (5:30), iar indicatorul verde briliant 0,2%.

A. Schweiger

OBSERVAŢII REFERITOARE LA REACŢIILE DE IDENTITATE ŞI DETERMINAREA CANTITATIVĂ A BROMACETO- ŞI BROMVALEROCARBAMIDEI, **E. Vinkler, I. Szabó, St. Varga, Fr. M. Gaizer,** Acta pharm. hung., 1964, nr. 3, p. 103—113

S-a putut demonstra că, pentru diferenţierea bromuralului de adalină, nici reacţia Ekkert cu albastru de

Berlin, nici aceea propusă de Bonino, bazată pe formarea iodoformului, nu pot fi întrebuințate în general, deoarece ambele reacții sînt pozitive în prezența α-brom-α-metil-butirilureidei, care însoțește de la preparare uneori bromuralul. În absența acestei ureide, ambele reacții pot fi folosite la diferențierea bromuralului de adalină.

La cercetarea hidrolizei alcalinoapoase a bromuralului, s-a putut stabili că, pe lîngă amoniac și ionii de bromură, această substanță trece aproape cantitativ în acid α-oxiizovalerianic. Hidroliza α-brom-α-metil-butiril-ureidei are loc în mod identic cu aceea a adalinei.

Pentru diferențierea acestor două substanțe se propune o reacție care se bazează pe bromarea produșilor de hidroliză alcalină. De asemenea, se dau date despre tehnica și executarea reacției de identificare cu α-naftol, propusă de Ekkert.

Se constată că metoda Ph. Hung. V pentru determinarea cantitativă a adalinei (argentometrică) nu dă rezultate exacte, deoarece, în timpul hidrolizei, iau naștere ioni de cianură, care denaturează exactitatea determinării. S-a elaborat o modificare a metodei.

A. Schweiger

CONTROLUL CONȚINUTULUI ÎN ALCALOIZI AL CULTURII SAPROFITE DE *CLAVICEPS PURPUREA*, **L. Wolf, A. Szarvady, E. M. Karácsony**, Acta pharm. hung., 1964, nr. 3, p. 131—135

Determinarea cromatografică pe hîrtie a conținutului în alcaloizi al unei culturi saprofite de *Claviceps purpurea* s-a dovedit a fi o metodă prea înceată, ca prin ea să se poată urmări, în timpul fermentației, schimbarea atît calitativă, cît și cantitativă a conținutului alcaloidic.

Acest neajuns a fost înlăturat prin aplicarea cromatografiei pe strat subțire, fără ca selectivitatea cromatogramei să fi fost înrăutățită. Metoda autorilor s-a dovedit a fi aplicabilă și la separarea alcaloizilor clavinici. La developarea alcaloizilor care nu prezintă fluorescență, există avantajul că reactivii nu degradează substanțele.

Metoda folosirii amfiindicatorilor face posibilă determinarea rapidă a alcaloizilor eluați de pe cromatogramă. Determinarea se execută cu o exactitate satisfăcătoare, în cazul cantităților de 10—20 μ alcaloid polipeptidic, alcaloid hidrosolubil sau alcaloid clavinic.

Datele determinărilor au fost confirmate prin experiențe preparative.

A. Schweiger

SEPARAREA ȘI DOZAREA VITAMINELOR DIN COMPLEXUL B CU AJUTORUL SCHIMBĂTORILOR DE IONI SINTETICI. III. SEPARAREA A CÎTE DOI COMPONENȚI AI COMPLEXULUI B, **L. Klotz, W. Poethke**, Pharm. Zentralh., 1964, vol. 103, nr. 3, p. 169

Pentru separarea componenților complexului B, au fost utilizate rășinile tamponate Amberlit I.R.C. 50, I.R. 120, I.R.A. 401, X.E. 100 și Wofatit C.P. 300, K.P.S. 200 și L. 150.

Cu ajutorul lor s-au separat următoarele perechi de vitamine: vitamina B_1/B_2, B_1/B_6, B_1/nicotinamidă, B_1/pantenol; vitamina B_2 (sub formă de fosfat de natriu riboflavină) de nicotinamidă și pantenol; vitamina B_6 de nicotinamidă, pantenol, acidul nicotinic, de pantenol.

Au cercetat, de asemenea, separarea vitaminelor B_2/B_6/nicotinamidă, realizîndu-se separarea vitaminelor B_2 de B_6 printr-o singură trecere peste coloană. Separarea nicotinamidei de vitaminele B_2 și B_6 se efectuează în două faze.

V. Popovici

POSIBILITATEA EFECTUĂRII ANALIZELOR FARMACEUTICE ÎN PREZENȚA DERIVAȚILOR POLIETILENGLICOLICI. II. DOZĂRI COLORIMETRICE ÎN SOLUȚII APOASE, **K. Dupcza, I. Kelemen, G. Vastagh, E. Zábrák**, Pharm. Zentralh., 1964, vol. 103, nr. 4, p. 239

În prezenta lucrare autorii s-au ocupat de influența unor derivați polietilenglicolici asupra dozării colorimetrice a acidului salicilic, sulfatiazolului, anestezinei și fierului.

Acidul salicilic a fost dozat colorimetric în prezența de concentrații pînă la 5% de Carbovax, Mirj și *Tween* în soluții alcoolice cu ajutorul reacției cu clorură ferică. Soluția apoasă a *Tween*-ului, influențează dozarea chiar în concentrație de 0,10%.

Dozînd sulfatiazolul și anestezina, prin cuplare cu timol (ZÖLLNER E. și VASTAGH G. — *Pharm. Zentralh.*, 1957, vol. 96, nr. 199), s-a observat că

numai Carbowax-ul permite dozarea. Mirj-ul și *Tween*-ul, în concentrații mai mari ca 0,10%, dînd soluții opalescente, duc la rezultate eronate.

Efectuînd dozarea fierului prin metoda cu dipiridil, s-a constatat că ea poate fi executată în prezența de 0,10% derivați polietilenglicolici, rezultatele fiind acceptabile chiar la concentrații de 1%. În prezența de 5% derivați polietilenglicolici, dozarea fierului nu mai poate fi efectuată.

V. Popovici

PROBLEMA CONSERVĂRII UNGUENTELOR DIN PUNCT DE VEDERE DERMATOLOGIC, **H. N. Beiersdorf, F. Klaschka,** Dtsch. Apoth. Ztg., 1964, nr. 104, p. 990

Se discută conservarea unguentelor cu esteri ai acidului p-hidroxibenzoic folosit, atît în unguente din comerț, cît și în unele unguente oficinale.

Pe baza unor date din literatură și a rezultatelor obținute pe aproximativ 3 000 de cazuri, s-a putut stabili că 2,5% bolnavi cu eczeme reacționează alergic la acești esteri și probabil numărul de cazuri este practic mai mare, motiv pentru care se atrage atenția asupra folosirii lor. De asemenea, nu este indicat să se recurgă la acid sorbinic pentru conservarea unguentelor, întrucît și cu acesta s-au stabilit reacții alergice.

N. Stanciu

PROPUNERI PENTRU FARMACOPEEA GERMANĂ. COMUNICAREA a XVI-a. *CHINIDINUM SULFURICUM*, **W. Poethke, R. Wigert, S. Beckert,** Pharm. Zentralh., 1964, vol. 103, nr. 4, p. 260

Spre deosebire de monografia corespunzătoare din F.R. VII, în acest articol se propune, printre constantele fizice, determinarea activității optice $[\alpha]_D$ 20° = + 275—290°) care se determină dizolvînd 0,5 g substanță uscată în acid clorhidric 0,10 n, pînă la 25 ml.

Pentru a diferenția chinidina de chinină se propune reacția: la 5 ml soluție (0,5/50 ml H_2O) se adaugă 1 ml azotat de argint 0,5 n. Se freacă pereții eprubetei cu o baghetă de sticlă; se produce un precipitat alb, solubil în acid azotic. În aceste condiții, chinina produce numai o slabă tulburare care apare cu încetul.

Întocmai ca și la monografia privitoare la chinină, se cercetează reacția soluției (2 picături de soluție de albastru de bromtimol/5 ml soluție). Soluția să nu fie nici galbenă și nici albastră. Hidrochinidina poate fi conținută în cantitate de maximum 20%. Ea se obține făcînd diferența între valoarea obținută prin dozare în mediu anhidru și valoarea obținută prin dozare cu bromat de potasiu.

La dozarea chinidinei se prevăd, ca și la monografia privitoare la *Chininum sulfuricum*, determinarea alcaloizilor totali, prin titrarea în mediu anhidru, și dozarea chinidinei cu bromat de potasiu.

V. Popovici

UNELE INDICAȚII PRIVIND PREPARAREA EXTRACTULUI FLUID DE TIM DAB VI, **E. Balg, F. Gstirner,** Arch. Pharmaz., 1964, nr. 297 (Mitt 2), p. 17

După indicațiile DAB VI, extractul fluid de tim se prepară cu alcool 29 și 10% glicerină prin percolare. Datorită concentrației mici de alcool, randamentele în ulei volatil extras din drog sînt foarte reduse și anume: lucrînd cu planta mărunțită sub 7%, iar cu planta pulverizată 14,5%. Întrucît pentru o extracție mai completă nu se poate recurge la alcool mai concentrat, deoarece ulterior, la amestecare cu sirop sau soluții apoase, preparatele s-ar tulbura, s-a încercat o extracție în prezență de tensioactivi, care să acționeze ca solubilizanți pentru uleiul volatil. Dintre solubilizanții folosiți, rezultate bune s-au obținut în special cu pentaeritritmonolaurat de poliglicoleter, luat în cantitate egală cu glicerina. În absența glicerinei, randamentele sînt mai scăzute. Extracția a fost urmărită prin dozarea uleiului volatil și conținutul în fenoli. În prezența unui solubilizant, randamentul în ulei volatil extras este dublu, comparativ cu randamentul în lichidul oficinal, fără a depăși însă 30% din totalul de ulei din drog.

N. Stanciu

PREPARAREA MEDICAMENTELOR OFTALMICE ÎN FARMACIE, **F. Neuwald,** Dtsch. Apoth. Ztg., 1964, nr. 104, p. 653

Lucrările numeroase referitoare la prepararea medicamentelor oftalmice au stabilit unele condiții de bază pen-

tru prepararea soluțiilor oftalmice și anume: să fie sterile, să se prepare aseptic, să se conserve, să fie izotonice și izohidrice. N.F. XI face o deosebire între soluțiile care se aplică pe ochiul lezat și care trebuie să fie sterilizate fără adaos de conservanți și se aplică o singură dată — o doză — și cele care se aplică pe ochiul intact, care se prepară în mai multe doze în prezență de conservanți.

Datele experimentale arată că mai indicată pentru conservarea soluțiilor oftalmice este clorura de benzalconium în concentrație de 0,02% și azotatul (sau boratul) fenilmercuric în concentrație de 0,002%. Esterii acidului p-hidroxibenzoic în concentrația folosită nu evită invazia de microorganisme, iar la concentrații mai mari, cînd ar asigura sterilizarea soluțiilor, sînt iritanți pentru ochi.

Soluțiile care se aplică pe ochiul lezat trebuie să fie izotonice și, pe cît posibil, în funcție de substanța activă, izohidrice. Soluțiile care se aplică pe ochiul intact trebuie izotonizate sau izohidrizate numai la prescriere.

Se dă un tabel de izotonizare, în raport cu clorura de sodiu pentru substanțele mai des folosite.

În ceea ce privește recipientele în care se introduc soluțiile oftalmice, autorul face unele rezerve față de recipientele din polietilenă, recomandate în 1961 (Ophtiole), deoarece în timp survin pierderi de substanță activă.

N. Stanciu

NOTĂ ASUPRA STABILITĂȚII SOLUȚIILOR OFTALMICE DE CLORHIDRAT DE PILOCARPINĂ SINGUR SAU ÎN ASOCIERE CU EZERINA, **R. Fagerström**, J. Pharmacy Pharmacol., 1963, nr. 15, p. 479

Soluții oftalmice de clorhidrat de pilocarpină soluție 0,2%, păstrate la temperatura normală timp de 21 de luni, la întuneric, nu prezintă nici o pierdere, pe cînd dacă sînt păstrate la lumină intervine o pierdere de 5%. Soluții oftalmice de clorhidrat de pilocarpină 2%, izotonizate cu clorură de sodiu, preparate în prezență de 0,001% azotat fenilmercuric, pot fi păstrate fără inactivări timp de 1 an, fie ca atare, fie după ce au fost sterilizate la 110°.

Soluții oftalmice care alături de 2% clorhidrat de pilocarpină conțin 0,2% salicilat de ezerină preparate în prezența de 0,1% clorură de sodiu și 0,1% acid ascorbic ca stabilizant, sterilizate la 100° se păstrează fără inactivări timp de 18 luni.

Autorul dă și metoda de determinare cantitativă a componentelor din soluția oftalmică.

Dozarea clorhidratului de pilocarpină: 2 ml soluție oftalmică, în care se află aproximativ 4 mg substanță, se agită într-o pîlnie de separare cu 1 ml acid acetic 20%, 10 ml cloroform, 1 ml cromat de potasiu 5% și 2 ml apă oxigenată 3% timp de 90 de secunde. Stratul cloroformic se separă într-un balon cotat de 25 ml și extracția se repetă cu 10 și 5 ml cloroform, completînd volumul la 25 ml. Se determină extincția soluției cloroformice timp de 20 de minute după extracție la lungimea de undă de 560 mμ. Prezența ezerinei nu interferează determinarea.

Dozarea salicilatului de ezerină: 4 ml soluție oftalmică, în care se află aproximativ 8 mg de salicilat de ezerină și 80 mg clorhidrat de pilocarpină se tratează într-o pîlnie de separare cu 1 ml soluție de carbonat de sodiu M și se extrage de patru ori cu cîte 40 ml de eter; soluțiile eterice uscate pe sulfat de sodiu se tratează cu 10 ml acid sulfuric 0,1 M, se evaporă eterul și soluția acidă se completează într-un balon cotat cu apă la 25 ml. 10 ml din soluție se introduc într-un balon cotat de 50 ml, se tratează cu 1,9 ml soluție de hidroxid de sodiu M; după 15 minute se adaugă 20 ml fosfat de sodiu 0,1 N, se completează la semn și se determină extincția la 500 mμ.

N. Stanciu

RESORBȚIA LA OM A SULFIZOMIDINEI DIN DIFERITE BAZE DE SUPOZITOARE, **T. W. Schwarz**, **K. Bichsel**, Pharm. Acta Helv., 1963, nr. 38, p. 861

La determinarea resorbției unei substanțe active din supozitoare, se pot stabili cel puțin trei faze diferite independente între ele, și anume:

— punerea în libertate a substanței active din excipient;

— transportul substanței active în circuitul sanguin după resorbția prin mucoase și

— determinarea substanței active în corp.

În lucrare se studiază eliminarea sulfizomidinei prin urină, la om, după

aplicarea sub formă de supozitoare preparate cu baze diferite. Ca etalon de eliminare s-a luat eliminarea sulfizomidinei administrată pe cale bucală în capsule gelatinoase. În 11 ore se elimină în urină 68% sulfizomidină neacetilată, ceea ce reprezintă 8/4 din totalul eliminat în 32 de ore. Între 3 și 11 ore, eliminarea poate fi reprezentată printr-o dreaptă.

Din supozitoare, resorbția este în toate cazurile mai scăzută decît la administrarea orală. Dintre toți excipienții folosiți, sarea de sodiu se resoarbe în cantitate aproape dublă, comparativ cu sulfamida ca atare. Cantitățile absorbite se află între 12,5% și 30,8%. Din unt de cacao și masupol, resorbția este după 11 ore aproape identică, pentru ca la 32 de ore resorbția din masupol să fie cu aproape 25% mai mare decît din unt de cacao. Resorbția totală optimă are loc din polietilenglicoli. În primele 11 ore, resorbția este însă mai scăzută decît din unt de cacao, ceea ce confirmă constatările făcute și de alți cercetători că substanțe hidrosolubile se resorb din polietilenglicoli, mai încet decît din grăsimi. Sulfizomidina ca atare se resoarbe însă din polietilenglicoli aproape dublu, comparativ cu resorbția din grăsimi.

Se studiază și resorbția substanței active din supozitoare liofilizate care duc la rezultate superioare.

Autorii atrag atenția că în încercări pe om și pe animal se obțin rezultate diferite.

N. Stanciu

REACTIVITATEA PREPARATELOR MEDICAMENTOASE SOLIDE, **S. A. Schou**, Pharm. Acta Helv., 1963, nr. 38, p. 741

Amestecurile de pulberi și comprimatele pot fi considerate ca faze eterogene solide, în care posibilitățile de reacție dintre componente sînt destul de limitate. Totuși, se cunosc cazuri cînd în amestecuri de pulberi sau chiar în componente pot avea loc, fie la preparare, fie la conservare, procese chimice diferite.

Autorul discută mai ales două aspecte ale acestor procese, și anume: cele de hidroliză și cele de oxidare.

Întrucît procesele de hidroliză necesită prezența apei, se discută, ca sursă posibilă a existenței apei în amestec, absorbția superficială a vaporilor de apă pe lactoză, condensarea capilară pe amidon, absorbția vaporilor de apă de către granulate la prepararea comprimatelor, cît și apa de cristalizare a unor substanțe. Cantitățile minime de apă încorporate în amestecuri în aceste condiții sînt satisfăcătoare pentru a provoca unele reacții între componente, fie la preparare, fie în timp, la conservare.

Procesele de oxidare par a fi catalizate de urme de cupru care se află în amestecuri, fie din materiile prime folosite (amidon, talc, lactoză, gelatină), fie din aparatura necesară operațiilor (mai ales site). Aceste substanțe impun, cînd este cazul, folosirea unor materii prime lipsite de cupru.

N. Stanciu

STUDII ASUPRA ECHILIBRELOR ÎN SISTEME DROG-LICHID. III. INFLUENȚA TEMPERATURII ASUPRA RANDAMENTELOR LA EXTRACȚIA PRIN MACERARE, **M. Melichar**, Pharmazie, 1964, nr. 19, p. 410

Starea de echilibru a substanțelor extrase din droguri la macerare este condiționată de o serie de factori, care au fost studiați în numeroase cercetări. În lucrarea de față, se urmărește să se obțină date experimentale asupra influenței temperaturii, într-un domeniu mai larg, asupra randamentelor în substanțe extrase, precum și să se stabilească o relație matematică între randamente și temperatură.

Pentru extracție s-au făcut macerări sub agitare (turboextracție) la —15° pînă la 60° și 70° de diferite droguri, frunze, rădăcini, ierburi, iar randamentele s-au stabilit prin reziduul uscat. Cantitățile de drog luate în lucru au fost de 2—20%.

Din datele experimentale obținute, rezultă că influența temperaturii depinde de structura anatomică a drogului, de componentele solubile din drog și de cantitatea de drog luată în lucru. La unele droguri, în special la rădăcini, se obțin randamente mari de 50—80% din teorie chiar la temperaturi joase și nu cresc prea mult la 30—40°. S-a stabilit o relație exponențială între randamente și temperatura de extracție.

N. Stanciu

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1963

PROPRIETĂŢILE MANITEI TOPITE ÎN COMPRIMATE, **J. L. Kanig**, J. pharmac. Sci., 1964, nr. 53, p. 188

În ultimii ani, la prepararea comprimatelor se foloseşte tot mai mult ca excipient, manita, mai ales în comprimatele destinate dizolvării lente în gură, întrucît conferă acestora un gust plăcut, răcoritor. Acest avantaj este însă contracarat de faptul că manita are proprietăţi de curgere reduse, ceea ce necesită adăugarea şi a altor excipienţi aglutinanţi, cînd gustul manitei este modificat. Pentru a păstra avantajele manitei în comprimate, s-au verificat proprietăţile acesteia, după ce, anterior, a fost încălzită pînă la topire. Manita, spre deosebire de alte zaharuri, are o stabilitate bună la încălzire, putînd fi încălzită peste punctul ei de topire 167°, fără a se descompune sau colora. Lichidul care rezultă, răcit repede, cristalizează şi pulberea rezultată are proprietăţi de curgere şi presare îmbunătăţite. În stare topită, manita poate dizolva multe substanţe (termostabile), care, după răcire şi cristalizare, formează cu manita un sistem binar solid/solid, în care ambele componente sînt dispersate microcristalin. Această dispersare foarte fină se poate considera mai omogenă decît cea realizată prin alte procedee şi autorul consideră că ar putea fi mai activă. Amestecurile obţinute pot fi comprimate fără alte adaosuri.

În scopul realizării unui produs mai ieftin decît manita, s-a experimentat şi asocierea manitei cu alte zaharuri, ca lactoză şi zaharoză, topite împreună în funcţie de concentraţiile care duc la eutectice. Astfel de amestecuri topite posedă şi ele proprietăţi de dizolvare pentru unele substanţe active, dar pot fi asociate şi ca excipienţi aglutinanţi la prepararea comprimatelor.

N. Stanciu

O NOUĂ FORMĂ DE DOZARE ORALĂ CU ACŢIUNE PRELUNGITĂ, DIN GELATINĂ, **N. Tanaka, S. Takino, I. Utsuri**, J. pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 664

Pornind de la faptul că gelatina este hidrolizată în traiectul gastrointestinal, iar gelatina formolizată se hidrolizează mult mai încet, autorii realizează micropilule *(gelatin micropellets)* preparate cu amestecuri de gelatină şi gelatină formolizată, în care încorporează substanţe active, în scopul obţinerii unei acţiuni prelungite a medicamentului. Masa în care se încorporează se prepară în modul următor: 60 g gelatină se tratează cu 200 g apă şi 40 g sulfanilamidă şi se încălzesc pe baie de apă pînă rezultă un sol. Acesta se toarnă în 600 g ulei de vaselină încălzit la 55—60° şi se amestecă cu ajutorul unui agitator cu 18—22 ture/ /min., timp de 5 minute, răcindu-se repede la 5°, pentru a se obţine un gel. Se adaugă 300 g alcool izopropilic şi se amestecă 5 minute, după care se prepară micropilule cu un diametru de 03—05 mm. Micropilulele se spală cu alcool izopropilic, se usucă şi se formolizează cu un amestec de formol 10% în alcool izopropilic, în care se păstrează timp de 24 de ore la 2—5°, apoi se usucă.

În această masă se încorporează, după caz, substanţa activă modificînd eventual proporţiile de gelatină-apă. Desigur, substanţele active încorporate nu trebuie să fie solubile în alcool izopropilic, preferabil substanţe insolubile şi în apă-glicerină, fin pulverizate şi dispersate sub formă de suspensii.

N. Stanciu

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

INHALT

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE FORSCHUNGEN

I. Ban, V. Ciocănelea, F. Czitrom — Uber Penizillinstuhlzäpfchen 1

E. Constintinescu, V. Baliţchi, I. Ciulei, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner — Pulicaria vulgaris Gaertner in der Behandlung der Papillomatose 7

Gh. Niculescu, E. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — Vergleichende Untersuchung von Streptomycin, Dihydrostreptomycin und bis-α-oxystreptomycilamin Einwirkung auf die glatte Muskulatur, den Herzmuskel und die Nervenmuskelverbindung 15

P. Petcu — Phytochemische Untersuchungen an der Pflanze Berberis koreana Palib. 21

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

Lucreţia Istrătescu, Elena Paris — Neue Aspekte bei der Erforschung der rektalen Resorption 29

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Şişman — Über die spektrophotometrische Bestimmung von Vitamin A in von der rumänischen Industrie hergestellten Lösungen 35

Irina Ionescu-Solomon, Vera Gamentzy, Ştefania Enache — Verfahren zur volumetrischen Bestimmung des Präparats α-Äthyl-α-Methylsuccynimid 41

E. Pavel, Al. Matei, Elena Matei — Zur Methodologie der Kontrolle von Äthylum-p-aminobenzoicum, Procainum hydrochloricum und Sulfacetamid 45

AUSKÜNFTE

DOKUMENTATION

REFERATE

BUCHBESPRECHUNGEN

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

I. Ban, V. Ciocănelea, E. Czitrom — Étude concernant les suppositoires à la pénicilline 1

E. Constantinesco, V. Baliţchi, I. Ciuleĭ, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner — La Pulicaria vulgaris Gaertner dans le traitement de la papillomatose 7

Gh. Nicolesco, E. Manolesco, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — Étude comparative de la steptomycine, de la dihydrostreptomycine et de la bis-α-oxystreptomycylamine. Leur action sur la musculature lisse, le muscle cardiaque et sur la jonction neuro-musculaire 15

P. Petcou — Recherches phytochimiques sur la plante Berberis koreana Palib. 21

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

Lucreţia Istrătesco, Elena Paris — Aspects nouveaux dans l'étude de la résorption rectale 29

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Şişman — Étude du dosage spectrophotométrique de la vitamine A contenue dans des solutions huileuses préparées par l'industrie nationale 35

Irina Ionesco-Solomon, Vera Gamentzy, Ştefania Enache — Méthodes volumétriques de dosage du produit α-éthyl-α-méthylsuccinimide 41

E. Pavel, Al. Matei, Elena Matei — Contribution au problème des méthodes de contrôle de l'α-aminobenzoate d'éthyle, du chlorhydrate de procaïne et de la sulfacétamide 45

INFORMATIONS

DOCUMENTATION

COMPTES-RENDUS

ANALYSES

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

I. Ban, V. Ciocănelea, E. Czitrom — A Study of Penicillin Suppositories . . 1

E. Constantinescu, V. Baliţchi, I. Ciulei, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner — Pulicaria Vulgaris Gaertner in the Treatement of Papilomatosis 7

Gh. Niculescu, E. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — A Comparative Survey of Streptomycin, Dihydrostreptomycin and bis-α-oxystreptomycillamine. Action on the Smooth Muscles, the Myocardium and the Neuromuscular Junction 15

P. Petcu — Phytochemical Studies Concerning the Plant Berberis koreana Palib. 21

TECHNIQUE. LABOUR RATIONALIZATION

Lucreţia Istrătescu, Elena Paris — New Aspects in the Study of Rectal Resorption 29

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Şişman — Study Concernind the Spectophotometric Dosage of Vitamin A in Oil Solutions Prepared by the National Industry 35

Irina Ionescu-Solomon, Vera Gamentzy, Ştefania Enache — Volumetric Methods of Dosage for the Product α-ethyl-α-methylsuccinamide . . . 41

E. Pavel, Al. Matei, Elena Matei — Contributions to the Methodology for the Control of Ethyl-p-aminobenzoate, Procaine Hydrochloride and Sulfacetamide 45

INFORMATIONS

REFERENCES

ABSTRACTS

BOOK REVIEWS

I. P I. c. 4879

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стр.

И. Бан, В. Чокэнеля, Е. Читром. — Исследование суппозиториев, содержащих пенициллин 1

Е. Константинеску, В. Балицкий, И. Чулей, Лиа Зоммер, Мария Рента, С. Форстнер.— ***Pulicaria vulgaris Gaertner*** при лечении папилломатоза . . 7

Г. Никулеску, Э. Манолеску, Елена Кристя, Лучиа Мургу, Кристинел Еня. — Сравнительное исследование стрептомицина, дигидрострептомицина и бис-α-оксистрептомицилламина. Действие на гладкую сердечную мускулатуру и на нейромышечные соединительные образования 15

П. Петку — Фитохимические исследования растения ***Berberis Koreana Palib*** . . 21

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Лукреция Истрэтеску, Елена Парис — Новые аспекты ректальной всасываемости 29

Р. Васильев, Вера Пазарина, Елена Шишман. — Исследования по вопросу спектрометрического количественного определения витамина А в масленых растворах отечественного производства 35

Ирина Ионеску-Соломон, Вера Гаменци, Штефания Енаке.— Волюметрические методы количественного определения препарата альфа-этил-альфа-метилсукцинимида 41

Е. Павел, А. Матей, Елена Матей. — К вопросу о методике контроля р-аминобензоата этила, хлоргидрата прокаина и сульфацетамида 45

ИНФОРМАЦИИ

ДОКУМЕНТАЦИЯ

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

1965 MAJ 31

FARMACIA Nr. 1/1965

SUMAR

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Pag.

I. Ban, V. Ciocănelea, E. Czitrom — Studiu asupra supozitoarelor cu penicilină 1

E. Constantinescu, V. Baliţchi, I. Ciulei, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner — *Pulicaria vulgaris* Gaertner în tratamentul papilomatozei 7

Gh. Niculescu, E. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — Studiu comparativ al streptomicinei, dihidrostreptomicinei şi bis-α-oxistreptomicilaminei. Acţiunea pe musculatura netedă, cardiacă şi joncţiunea neuromusculară 15

P. Petcu — Cercetări fitochimice asupra plantei *Berberis koreana* Palib. 21

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Lucreţia Istrătescu, Elena Paris — Aspecte noi în cercetarea resorbţiei rectale 29

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Şişman — Studiu asupra dozării spectrofotometrice a vitaminei A din soluţii uleioase preparate de industria naţională 35

Irina Ionescu-Solomon, Vera Gamentzy, Ştefania Enache — Metode volumetrice de dozare pentru produsul α-etil-α-metilsuccinimidă . 41

E. Pavel, Al. Matei, Elena Matei — Contribuţii la metodologia de control a p-aminobenzoatului de etil, clorhidratului de procaină şi sulfacetamidei 45

INFORMAŢII

DOCUMENTARE

REFERATE

RECENZII

I. P. „Informaţia"—c 4879

41 500

Lei 6

E 2159

REFERATIVA

R

Farmacia

REVISTA A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretar de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

2

Februarie 1965

AGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ES DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, raion 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi:
   a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
   b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii;
   c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
   d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă;
   e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
   f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obţinute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor: — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece:
— numele autorului;
— iniţiala prenumelui;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:
a) numele autorilor;
b) iniţialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională;
e) anul apariţiei;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris. 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

F A R M A C I A

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL XIII Nr. 2 FEBRUARIE 1965

Acțiunea tripsinei și a preparatului triferment asupra respirației celulare și sistemelor aldolazice*

D. Bedeleanu, O. Bîrzu

Lucrare efectuată la Catedra de biochimie, I.M.F., Cluj (prof. I. Manta)

Concepția asupra naturii proteice a fermenților aparține lui N. Leaskovshi (1862) și a fost dezvoltată de I. P. Pavlov (1), care, în prelegerile sale, spunea „Fermenții sînt corpuri de natură albuminoidă și de aceea fermentul albuminoid poate digera și distruge alți fermenți — de exemplu ai grăsimilor și glucidelor din pancreas", iar colaboratorul său E. A. Ganinche (1901) era de părere că „în sucul pancreatic există fermenți digestivi diferiți și dacă admitem diminuarea fermentului albuminoid datorită autodigestiei, atunci cu atît este mai verosimil că și ceilalți fermenți vor suferi de asemenea acțiunea lui, ca în general orice substanță albuminoidă" (1).

Cercetările inițiate de I. P. Pavlov și colab. au avut rezultate deosebite teoretice și practice, ca de exemplu descoperirea procesului de activare a profermenților prin kinaze, posibilitatea existenței fermenților cu acțiuni diferite și problema acțiunii reciproce a fermenților. Extinderea enzimologiei în industria preparativă farmaceutică (2), în diagnosticul de laborator clinic (3) și utilizarea în plin progres în terapeutică a medicamentelor enzimatice (4) au incitat numeroase cercetări recente asupra mecanismului de acțiune al enzimelor și a perspectivelor și limitelor aplicabilității lor practice. Un loc important este rezervat modelelor experimentale de cercetare a activatorilor și inhibitorilor (metaboliți naturali, toxice, medicamente) (5), precum și corelației dintre enzime și hormoni, în care rolul reglator al hormonilor se explică fie în sensul unei activări asupra fermenților, fie printr-un proces inhibitor „feed-back" (6).

Considerînd interrelația și activitatea reciprocă a fermenților ca o componentă importantă a mecanismului reglator din organism și utilitatea extinderii acestui principiu în cadrul aplicațiilor terapeutice a medicamentelor enzimatice, am luat în studiu acțiunea tripsinei și

* Comunicare la a II-a Conferință națională de farmacie, București, 1963.

a medicamentului „triferment" (Trizim), asociaţie de tripsină, lipază, amilază (7) asupra unor sisteme enzimatice, fixîndu-ne atenţia asupra următoarelor probleme :

— influenţa acestor produse asupra respiraţiei celulare, imagine a proceselor complexe de oxidoreducere din celulă ;

— influenţa asupra activităţii aldolazei, enzimă cu rol major în metabolismul glucidic, frecvent urmărită în laboratorul clinic pentru valoarea sa de diagnostic. S-a lucrat în condiţiile acţiunii asupra enzimei pure şi a efectului unor substanţe protectoare (proteine) sanguine şi tisulare ;

— eventualitatea unei acţiuni a tripsinei asupra amilazei din preparatul triferment, care le conţine asociate.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material şi metode

1. *Respiraţia celulară* s-a determinat prin consumul de oxigen, după metoda Warburg în adaptarea lui Krebs (8) pe omogenate de ficat.

Pentru obţinerea omogenatului, imediat după sacrificarea animalului (şobolan) prin decapitare, se izolează ficatul, se spală cu soluţie izotonică de KCl, se presează uşor între foi de hîrtie de filtru şi se supune omogenizării în aparatul Waring-Bleador la turaţie maximă, în soluţie care conţine : KCl 0,154 M (100 p), tampon fosfaţi 0,1 M la pH 7,4 (10 p) şi $MgCl_2$ 0,1 M (1 p). Concentraţia finală a suspensiei : 20%.

În vasul aparatului Warburg (model Melsungen) s-au introdus :

— 2 ml omogenat tisular hepatic 20% (în compartimentul principal) ;

— 0,5 ml tripsină (10 mg/ml), respectiv 0,5 ml triferment (20 mg/ml) (în braţul lateral) ;

— 0,2 ml KOH 20% pentru absorbţia CO_2 (în cupa centrală).

Temperatura respiraţiei : 25°.

a) Într-o primă serie de experienţe citirile s-au făcut pe manometru la 5, 10, 15, 30, 45 şi 60 de minute de la adăugarea preparatului enzimatic (tripsină sau triferment).

b) Într-o altă variantă s-a incubat în prealabil, chiar în vasul Warburg, omogenatul de ficat cu tripsină, respectiv triferment timp de 15, 30 şi 60 de minute la temperatura optimă de acţiune a fermenţilor adăugaţi (38°), după care s-a urmărit respiraţia în aparatul Warburg ca mai sus, reţinînd valorile oxigenului consumat în perioada de 60 de minute.

Rezultatele pentru ambele variante sînt exprimate în μ litri O_2 consumat de 2 ml omogenat 20%.

2. *Determinarea activităţii aldolazei* s-a efectuat după D. Herbert şi colab. (9), realizîndu-se următoarele modele experimentale :

a) urmărirea acţiunii tripsinei şi trifermentului asupra activităţii aldolazei pure (preparat comercial Reanal, conţinînd aldolază izolată din muşchiul de iepure, de 3 ori cristalizată), suspendată în soluţie saturată de sulfat de amoniu la pH 7,6. În experienţele noastre s-a lucrat pe soluţia de aldolază pură, diluată în proporţie de 1:15 cu soluţie izotonică de KCl ;

b) influenţa preparatelor menţionate asupra aldolazei tisulare, obţinută prin omogenizarea ficatului de şobolan la o concentraţie finală de 100 mg organ/ml ;

c) idem, asupra aldolazei sanguine, obţinută prin tratarea sîngelui integral de iepure cu apă distilată, în proporţie de 1:5 (pînă la hemoliză totală).

Tehnica determinării : din toate preparatele (menţionate la punctele *a), b), c)* s-a determinat iniţial activitatea aldolazică, incubînd 0,4 ml la 38°, timp de 15 minute, în prezenţa substratului specific : fructozo-1,6-difosfat (F-1,6-diP).

Din fiecare preparat aldolazic se iau în paralel 2 ml, la care se adaugă 0,5 ml tripsină (10 mg/ml), respectiv 0,5 ml triferment (20 mg/ml).

Probele se menţin la 37° şi la diferite intervale de timp, se iau 0,4 ml şi se dozează activitatea aldolazei, incubînd cu substratul specific : F-1,6-diP la 38° timp de 15 minute, aşa cum s-a procedat şi la determinarea activităţii iniţiale.

Rezultatele sînt exprimate în μgP triozic eliberat de preparatul aldolazic în timp de 15 minute. Pentru ca valorile comparative să fie apropiate, exprimarea s-a făcut în felul următor :

— pentru 0,01 ml preparat de enzimă pură ;

— pentru 1 mg N proteic al omogenatului tisular (hepatic) ;

— pentru 0,5 ml sînge integral.

Acest sistem de exprimare oferă cifre iniţiale cu valori numerice apropiate în cele trei modele studiate.

3. *Dozarea amilazelor* s-a efectuat prin adaptarea metodei Wolgemuth (citat de 10), introducînd într-o serie de 9 eprubete cîte 1 ml tampon fosfat special (cu adaos de NaCl şi NaF) la pH 7,4. În prima eprubetă s-a adăugat 1 ml soluţie triferment (25 mg/10 ml tampon) şi s-a efectuat pasajul de diluţie în eprubetele următoare. După adăugarea a 2 ml amidon 1,5% s-a ţinut la termostat 30 şi 60 de minute, notîndu-se gradul culorii (seria de eprubete decolorate) la adaos de iod-iodurat.

Pentru a urmări influenţa de durată a tripsinei din preparatul triferment asupra amilazelor din acelaşi preparat, într-o altă variantă s-a incubat în prealabil soluţia de triferment de bază, obţinută prin dizolvarea a 25 mg preparat comercial în 10 ml tampon fosfat special de pH 7,4, timp de 1, 2, 3 şi 6 ore, efectuîndu-se determinarea acţiunii amilazei ca mai sus.

Rezultate

Rezultatele obţinute în cercetările noastre sînt prezentate după cum urmează :

— pentru respiraţia celulară în figurile 1 *(A* şi *B)* ;

— pentru aldolaze în figurile 2 *(a, b, c)* şi 3.

S-au folosit următoarele prescurtări :

Tp = tripsină ;

Tf = triferment (Trizim) ;

M = martor (probele de comparaţie fără Tp sau Tf).

Discutarea rezultatelor

1. *Respirația celulară* reprezintă rezultanta ansamblului de procese care au loc în lanțul oxidoreducerilor biologice (11) cu importanță deosebită în energetica celulară (12). În acest sens, luînd în considerare rolul biologic al reacțiilor manifestate prin respirația celulară, am luat în studiu în primul rînd urmărirea acțiunii tripsinei și trifermentului asupra consumului de oxigen.

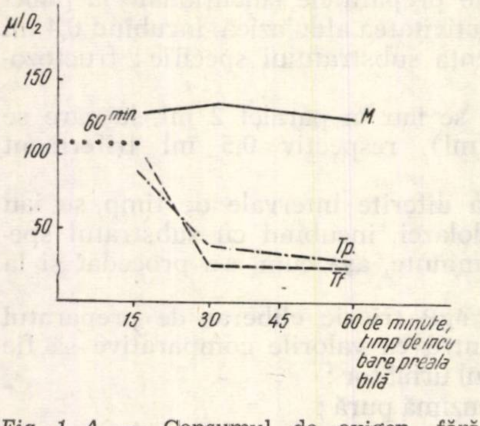


Fig. 1 A. — Consumul de oxigen, fără incubare prealabilă. Intensitatea respirației apreciată prin consumul de oxigen al omogenatelor de ficat în prezența tripsinei (Tp) sau trifermentului (Tf), față de respirația fără adaos de enzime (M).

Din figura 1 *A* rezultă că respirația omogenatului de ficat este activată în prezența trifermentului și mai ales a tripsinei, ceea ce permite formularea unei ipoteze în legătură cu o ușoară degradare a unor proteine care ar limita respirația celulară.

Procesul de respirație avînd loc la nivelul mitocondriilor (12, 17), în condițiile de lucru aplicate — determinările efectuîndu-se la 25° —, tripsina nu-și manifestă decît în mod foarte limitat acțiunea proteolitică și este probabil că aceasta se manifestă numai asupra unor proteine citoplasmatice, lăsînd astfel un cîmp mai larg de acțiune proceselor oxidoreducătoare din mitocondrii. Cercetările lui Green (17) au arătat că supunînd mitocondriile acțiunii ultrasunetelor se pierde întîi acțiunea enzimelor din ciclul citric, apoi a procesului de fosforilare oxidativă, în timp ce lanțul transportor de electroni rămîne intact, fiind structurat în membranele externe și interne (criste) ale mitocondriilor.

Eliberarea din învelișul unor proteine (citoplasmatice) fără alterarea elementelor structurate din membranele mitocondriale — efect pe care-l atribuim acțiunii limitate a enzimelor proteolitice — permite intensificarea sistemelor oxidoreducătoare mitocondriale, cu creșterea coeficientului respirator, cu un consum mai mare de oxigen, așa cum rezultă din cercetările noastre.

În alt model experimental, pentru a asigura tripsinei condițiile optime de acțiune (pH, temperatură) s-a incubat în prealabil omogenatul de țesut hepatic cu tripsină, respectiv triferment la pH 7,4 și temperatură de 38°. Determinarea consumului de oxigen s-a făcut în condițiile descrise mai sus, timp de 60 de minute, luînd din probele incubate anterior în condiții favorabile acțiunii tripsinei, după ce aceasta a acționat 15, 30 sau 60 de minute asupra omogenatului.

Scăderea marcată a respirației (consumului de oxigen) în acest model experimental (figura 1 *B*) arată că enzimele proteolitice de tipul tripsinei, în condiții favorabile de acțiune, influențează respirația celulară. Leziunea enzimatică interesează în acest caz probabil chiar echipa-

mentul proteic de suport al enzimelor situate în membrana mitocondrială (17).

În urma experiențelor descrise ne apare posibilitatea unei activări la o acțiune redusă a tripsinei (sau trifermentului) și noțiunea nouă de limitare a respirației celulare prin agenții enzimatici care afectează suportul proteic al enzimelor din lanțul oxidoreducător celular.

2. *Aldolaza* (ALD) catalizează reacția de scindare a esterului fructozo-1, 6-difosforic (F-1, 6-diP) în două trioze fosforilate: glicerinaldehid-3-fosfat (GAP) și dioxiacetonfosfat (DAP) după următoarea reacție:

$$\text{F-1,6-diP} \underset{(\text{ALD})}{\rightleftharpoons} \text{GAP} + \text{DAP}$$

intervenind astfel în unul din momentele cele mai importante ale metabolismului glucidic, pe calea glicolitică Embden-Mayerhoff (citați de 13).

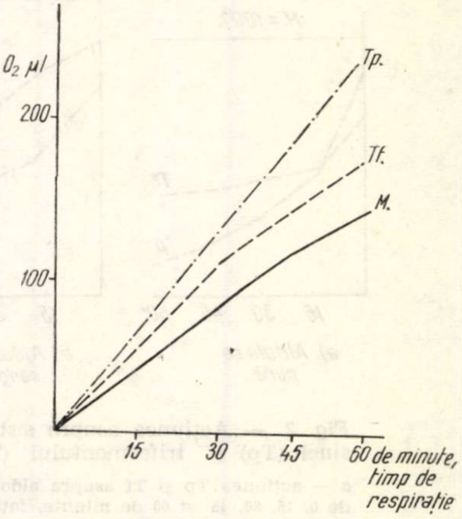


Fig. 1 B. — Consumul de oxigen, după incubare prealabilă. Intensitatea consumului de oxigen în timp de 60 de minute, după incubarea prealabilă de 15, 30 și 60 de minute arătată în figură, cu Tp sau Tf, față de omogenatul de ficat fără adaos de enzime (M).

Determinarea aldolazemiei este frecvent cerută în laboratorul clinic, datorită modificărilor pe care le suferă în leziunile hepatice; se menționează însă variații și în alte tulburări, ca de exemplu distrofia musculară progresivă, tumori, pancreatite acute hemoragice sau purulente, infarct etc. (14).

Leziunile indicate anterior (modelul experimental: ateromatoza provocată la iepure) (15) și în cazurile clinice (16) la bolnavi cu ateromatoză, diabet sau forme asociate atrag atenția în special asupra inversării acțiunii aldolazelor între plasmă și hematii.

Aplicabilitatea extinsă a testului aldolazemiei în practica laboratorului clinic, rolul important în economia metabolismului glucidic și modificările în unele tulburări pancreatice (locul de formare a tripsinei) ne-au determinat să urmărim influența tripsinei (și a preparatului triferment) asupra activității enzimatice a aldolazei.

În fig. 2 se arată influența tripsinei și trifermentului asupra aldolazei pure *(a)*, sanguine *(b)* și tisulare (hepatice) *(c)* la diferite timpuri de incubare prealabilă. În fig. 3 se prezintă în valori procentuale activitatea inițială și după 60 de minute de incubare prealabilă cu Tp și Tf, față de probele martor (M), fără adaos de enzime proteolitice. În toate cazurile se constată scăderea activității enzimatice a aldolazelor sub acțiunea proteazelor de tip tripsină.

După 60 de minute de incubare prealabilă, cea mai marcată scădere a activității în prezența tripsinei apare la aldolaza pură (nivelul activității aldolazei atinge doar 13% din valoarea probei martor), urmată de

aldolaza sanguină (scăderea la 33% din valoarea probei martor) și cea mai mică inactivare o suportă aldolaza hepatică (scădere la 45%).

În cazul trifermentului, activitatea scade în ordinea : aldolaza sanguină (la 31%), enzima pură (la 40%) și aldolaza hepatică (la 43%).

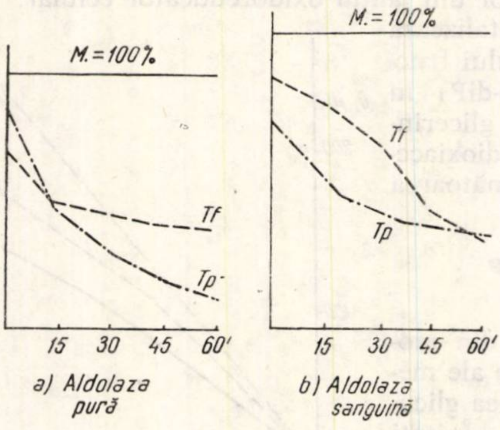


Fig. 2. — Acțiunea asupra sistemelor aldolazice. Activitatea tripsinei (Tp) și trifermentului (Tf) asupra sistemelor aldolazice :

a — acțiunea Tp și Tf asupra aldolazelor pure, după incubarea prealabilă de 0, 15, 30, 45 și 60 de minute, față de martori (M), fără adaos de enzime proteolitice ; *b* — idem, pentru aldolazele sanguine ; *c* — idem, pentru aldolazele tisulare (hepatice).

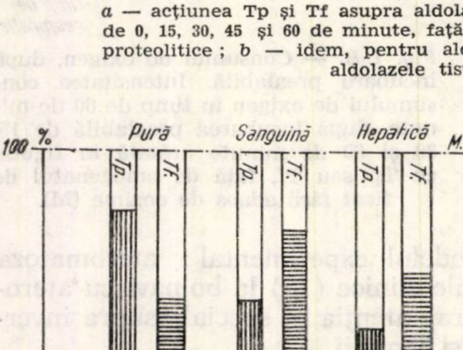


Fig. 3. — Grafic comparativ procentual (aldolaze). Acțiunea Tp și Tf asupra aldolazelor (pură, sanguină, hepatică), față de martori (M = 100%), fără adaos de enzime proteolitice. Partea nehașurată a coloanelor reprezintă scăderea față de martor a activității din probele cu Tp și Tf neincubate în prealabil ; în acest caz, scăderea față de martori se datorește faptului că pentru dozarea aldolazelor probele se incubează timp de 15 minute cu substratul specific (F-1,2-diP), timp în care și enzimele proteolitice au condiții optime de activitate, rezultatul apărînd ca o suprapunere a activității celor două tipuri de enzime. Coloanele hașurate reprezintă activitatea aldolazei în timp de 15 minute de incubare cu F-1,6-diP, după o incubare prealabilă timp de 60 de minute cu enzimele proteolitice.

Efectul diferit al preparatului triferment poate fi explicat prin prezența amilazelor care, intervenind și ele în metabolismul glucidic, în cazul de față ca sursă de glucoză, interferează reacția aldolazică.

Datele prezentate pledează pentru o lezare a aldolazei sub influenţa enzimelor proteolitice, cu o afectare a înseşi componentei proteice din molecula aldolazei. Faptul că sub acţiunea tripsinei scăderea este mai puţin marcată în cazul aldolazelor hepatice şi sanguine arată că prezenţa proteinelor din aceste preparate (proteine tisulare hepatice şi proteine sanguine), care nu sînt îndepărtate în operaţiile prevăzute în tehnica determinării aldolazelor, manifestă un efect de protecţie asupra moleculei aldolazei. Lucrul este explicabil, tripsina acţionînd concomitent asupra aldolazei şi acestor proteine, efectul proteolitic asupra moleculei aldolazei este mai limitat. În preparatele pure, lipsite de proteine străine, eliminate prin cristalizare repetată (cazul preparatului de aldolază Reanal de 3 ori recristalizat), efectul proteolitic se manifestă deplin, scăderea fiind în aceste cazuri, cum se vede, foarte accentuată.

Cercetările expuse permit unele concluzii cu privire la modificările testului aldolazei în unele cazuri patologice cu leziuni pancreatice (de exemplu pancreatite), avînd în vedere că în aceste condiţii dezechilibrul enzimatic al tripsinei (modificări de activare a tripsinogenului biosintetizat în pancreas) ar crea situaţia unei acţiuni — chiar în pancreas — a acesteia asupra aldolazelor, pe baza unui fond proteic alterat.

3. Pentru a urmări eventualitatea unei inactivări a amilazelor în asocierea cu tripsină în preparatul triferment (Trizim), *s-a incubat acest medicament în tampon special de fosfaţi* cu adaos de NaCl şi NaF la pH 7,4, timp de 1—6 ore la 38—40°, determinîndu-se apoi activitatea amilolitică. Pe baza datelor din literatură (18), am considerat pH de 7,4 favorabil atît acţiunii tripsinei, cît şi activităţii ulterioare a amilazelor.

În condiţiile modelului experimental preconizat nu s-au constatat variaţii semnificative, ceea ce permite să afirmăm că în acest caz, cel puţin în condiţiile noastre experimentale, nu se manifestă o incompatibilitate biologică între enzimele asociate în medicamentul triferment.

Rezultatele experimentale au permis unele generalizări teoretice, în cadrul unei concepţii mai largi asupra legităţii proceselor enzimatice şi care au fost expuse într-o altă lucrare (19).

Concluzii

1. În condiţiile respiraţiei celulare după Warburg, la 25°, cînd acţiunea tripsinei şi trifermentului (Trizim) sînt limitate, adaosul acestora produce o creştere a respiraţiei celulare, apreciată prin consumul de oxigen, probabil prin afectarea unor proteine citoplasmatice care limitează lanţul proceselor de oxidoreducere din formaţiunile structurale ale mitocondriilor.

2. După incubarea prealabilă a omogenatelor de ficat cu tripsină şi triferment în condiţii favorabile acţiunii acestora (38°), respiraţia celulară (consumul de oxigen) scade, ceea ce poate pleda pentru o lezare în acest caz a suportului proteic al enzimelor de oxidoreducere din mitocondrii.

3. Atît tripsina, cît şi preparatul triferment scad activitatea aldolazelor. Variaţiile indică o remarcabilă influenţă, care apare mai evidentă în cazul acţiunii Tp asupra aldolazei pure şi mai redusă în cazul aldolazelor hepatice sau sanguine, conducînd la concluzia că proteinele

din plasmă sau ficat au un rol protector asupra aldolazelor, tripsina împărţindu-şi efectul proteolitic între aceste proteine şi constituentul proteic al moleculei de aldolază, cu perspectiva unor explicaţii ale modificărilor testului aldolazemiei în unele stări patologice (de exemplu leziuni pancreatice, locul de formare a tripsinogenului).

4. În condiţiile experimentale, tripsina din preparatul triferment nu modifică activitatea amilazelor din acest medicament, excluzînd astfel posibilitatea unei incompatibilităţi biologice (enzimatice) a enzimelor asociate în medicament.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Problemele chimiei biologice în lumina învăţăturii lui I. P. Pavlov, articol de fond din culegerea „Succesele chimiei biologice", Ed. Acad. de ştiinţe medicale, Moscova, 1950.
2. OKAZAVI HIROSHI — Biochemical Principes of Enzymatic Preparations. V-th International Congress of Biochemistry, Moscova, 10—16 august 1961 (Symposium VIII, nr. 134).
3. GIGON A., LUDWIG H. — Enzymatische Regulationen in der Klinik, Ed. Benno Schwabe, Basel-Stuttgart, 1961, 261 p.
4. * * * — Enzimi in medicina. Symposio internationale, Ed. Instituto sieroterapico milanese „Serafino Belfanti", Milano, 1958, 340 p.
5. WEIDENHAGEN R. — Ergebnisse der Enzymforschung, vol. XIII, Akad. Verlag Geest & Portig, Leipzig, 1954, 314 p.
6. LUPULESCU A., SĂHLEANU V. — Actualităţi în endocrinologie şi metabolism, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962, 300 p.
7. * * * — Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale — D.G.F. Produse farmaceutice romîneşti, Bucureşti, 1964, p. 435.
8. KREBS H. — Ciba Foundation Symposium on the Regulation of Cell Metabolism, Ed. Churchill, Londra, 1959, p. 1—11.
9. HERBERT D., GORDON H., SUBRAHMANYAN I., GREEN D. E. — *Biochem. J.*, 1940, vol. 7, nr. 34, p. 1 108—1 123.
10. FLEURY P., COURTOIS J. E. — Fiches techniques de chimie biologiques (Suppl. 7 — Sang 32, Urine 39), Ed. Vega, Paris, 1961.
11. BENNO HESS — Reactions of Respiratory Components in Intact Cells. V-th International Congress of Biochemistry, Moscova, 10—16 august 1961 (Symposium V, nr. 151).
12. PHILIP GEORGE, RUTMAN R. J. — The Conservation of Energy in Utilisable Forme. Idem (Symposium nr. 119).
13. CHAIN E. B. — Otto lezioni di introduzione al metabolismo intermedio dei carbohidrati, Ed. Fond. Em. Paterno, Roma, 1954, p. 135.
14. * * * — Biochemica „Boehringer". Bestimmung der Aldolase-Aktivität.
15. MANTA I., BEDELEANU D. — Aspecte enzimatice în ateromatoză, *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1962, vol. VIII, nr. 2, p. 210—217.
16. MANTA I., BEDELEANU D., MUREŞAN L., BÎRZU O., PITEA P., MISSITS P. — *Fiziol. norm. şi pat.*, 1964, vol. X, nr. 1, p. 69—74.
17. GREEN D. — Structure and Function of Subcellular Particles, V-th International Congress of Biochemistry, Moscova, 10—16 august 1961 (Symposium nr. Plenary Lecture. Preprint nr. 176).
18. BRUCK C. G. — Über die Bestimung einiger Verdaungsfermente. Wiss. *Beiblatt zur „Materia Medica Nordmark"*, 1957, nr. 25, p. 30.
19. BEDELEANU D. — Legitatea reacţiilor enzimatice — Comunicare la Sesiunea ştiinţifică a cadrelor didactice, I.M.F., Cluj, 1963.

Articol intrat în redacţie la 28.III.1964.

Indicele de clasificare : 615.362.342.4

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Contribuţii la studiul unguentelor de protecţie

C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Raisa Motocescu, Dumitra Zubcov, Cornelia Fica, Nadejda Pîslăraşu, Marieta Beaca, Gh. Mărăşoiu (Catedra de farmacie galenică), **A. Popescu, Al. Popescu** (Spitalul militar central, Secţia de dermatologie)

Într-o lucrare anterioară am studiat prepararea unor formule de unguente hidrofobe care protejează pielea de acţiunea dăunătoare a apei, soluţiilor alcaline şi acide, emulsiilor lubrefiante etc.

Ţinînd seama de importanţa problemei din punct de vedere economic şi social şi bazaţi pe rezultatele obţinute în ceea ce priveşte protecţia muncii în unele întreprinderi din Capitală, am considerat necesar să extindem cercetările de laborator şi asupra unguentelor miscibile cu apa şi unguentelor pelicule.

Unguentele miscibile cu apa, preparate în laborator, au la bază : geluri de bentonită, săpunuri de sodiu şi trietanolamină, lauril sulfat de sodiu, amestec de tween şi span 80, alături de uleiuri vegetale sau minerale, ceară, vaselină, alcool cetilic, lanolină, emulgin, ulei de siliconă. Proprietatea hidrofilă a bazelor lavabile se datoreşte formării de emulsii de tipul ulei în apă cu ajutorul emulgatorilor sau agenţilor tensioactivi.

În cele de mai jos indicăm formulele de preparare a unguentelor de protecţie propuse :

I. *Unguentele cu bentonită*

Gelul de bentonită preparat din : bentonită, glicerină şi apă, cu sau fără conservant, este vîscos, compact şi întins pe piele se usucă repede. Noi am îmbunătăţit calitatea lui în vederea obţinerii unui unguent de protecţie prin amestecare cu componente grase ca : ulei de ricin, ceară galbenă, emulgin A.P.

Bentonitum	15,0	
Glycerinum	12,5	
Oleum ricini	35,0	
Gera flava	5,0	
Emulginum A.P.	10,0	
Nipaginum	0,025	
Acidum boricum	0,25	
Aqua destillata q.s. ad	100,0	(formula 1)

Unguentul preparat după formula de mai sus este onctuos, de culoare gălbuie, prezintă o bună omogenitate, consistenţă şi adezivitate.

II. *Unguente cu stearat de sodiu și de trietanolamină*

Unguentul cu stearat de sodiu preparat după formula clasică din stearină, glicerină, apă și hidroxid de sodiu, folosit în scop protectiv, prezintă unele inconveniente în sensul că se usucă, se resoarbe complet, nelăsînd un strat protectiv continuu.

Pentru a remedia această deficiență, am adăugat ulei de siliconă în proporție de 10%. Totuși, unguentul astfel preparat, deși omogen, la întindere pe piele nu se repartizează în mod uniform. A fost necesar să se adauge și substanțe grase. Preparînd formula cu adaos de ulei de parafină, compus apolar fără proprietăți emulsive, se obține un unguent alb, grăunțos, care separă apa. Adaosul în plus de lanolină, alcool cetilic sau emulgin duce la unguente de protecție consistente, care se întind ușor pe piele.

În urma experimentărilor făcute, ne-am oprit asupra formulei care conține emulgin 10%.

Stearinum	15,0	
Oleum siliconae	10,0	
Emulginum A.P.	10,0	
Oleum paraffini	10,0	
Natrium hydroxydatum	1,0	
Glycerinum	20,0	
Conservans	0,10	
Aqua destillata q.s. ad	100,0	(formula 2)

Trietanolamina formează cu acizii grași săpunuri cu alcalinitate redusă, mai curînd neutre, care influențează numai în mică măsură pH pielii.

Din calculul stoechiometric rezultă că pentru saponificarea unui gram de acid stearic sînt necesare 0,52 g trietanolamină. Pentru a obține însă un unguent de bună calitate trebuie să se ia un exces de acid stearic. Aceleași rezultate s-au obținut dacă excesul de acid stearic a fost înlocuit cu alcool cetilic. Înlocuirea nu poate fi făcută însă cu parafină solidă sau ceară, cînd rezultă emulsii fluide.

Ținînd seama de observațiile de mai sus, am căutat să preparăm un săpun de trietanolamină unde, alături de excesul de stearină, să încorporăm ulei de siliconă cu același rol ca și la unguentul de stearat de sodiu.

Stearinum	24,0	
Trietanolaminum	3,0	
Oleum siliconae	10,0	
Glycerinum	8,5	
Aqua destillata q.s. ad.	100,0	(formula 3)

În acest caz s-a obținut un unguent emulsie de tip ulei în apă, alb, consistent, pH neutru, conservabil în timp și care se spală ușor cu apa.

Ca și în cazul unguentului cu stearat de sodiu, s-a încercat prepararea cu adaos de lanolină, emulgin, ulei mineral. Rezultatele fiind asemănătoare cu formula indicată mai sus, am propus formula cea mai simplă.

III. *Unguente cu emulgatori complecşi*

Unguentele din această grupă au la bază emulgatori complecşi pe bază de alcooli graşi superiori (alcool cetilic, stearilic) şi agenţi tensioactivi de tipul : laurilsulfat de sodiu, tween 80, span 80.

Prima formulă pe care am luat-o în studiu are la bază alcool stearilic alături de laurilsulfat de sodiu, emulgin şi ulei de siliconă, baza fiind hidratată cu cca. 60% apă :

Alcohol stearilicus	20,0	
Emulginum A.P.	10,0	
Natricum laurylsulfuricum	1,0	
Oleum siliconae	10,0	
Aqua destillata q.s. ad	100,0	(formula 4)

Pentru a ajunge la această formulă s-au făcut o serie de experimentări, în care s-a variat atît proporţia componentelor, cît şi natura agentului emulsiv. Astfel, a fost folosit în locul laurilsulfatului de sodiu un emulgator sintetizat în R.D.G. (emulgator K = combinaţie de mono- şi digliceride ale acizilor graşi saturaţi şi de sulfat de sodiu şi acizi graşi în amestec cu alcooli saturaţi şi nesaturaţi ai seriei grase), în care caz se obţine de asemenea un unguent omogen, onctuos, miscibil cu apa.

În următoarele formule s-au folosit ca emulgatori alcoolul cetilic alături de span 80 şi tween 80.

Alcohol cetylicus	10,0	
Cera flava	15,0	
Oleum paraffini	15,0	
Natrii boracici	1,0	
Span 80	5,0	
Tween 80	5,7	
Aqua destillata q.s. ad	100,0	(formula 5)

Alcohol cetylicum	5,0	
Emulginum A.P.	10,0	
Span 80	2,3	
Vaselinum	35,0	
Tween 80	5,6	
Aqua destillata q.s. ad	100,0	(formula 6)

Am folosit la preparare aceşti emulgatori (span 80, tween 80), deoarece agenţii tensioactivi neionici sînt superiori faţă de cei anionici şi cationici în ceea ce priveşte neiritabilitatea lor cînd sînt folosiţi în baze de unguent.

S-au făcut circa 30 de experimentări în care s-au variat concentraţiile în emulgator cît şi proporţia de span 80 şi tween 80, astfel ca să rezulte o valoare a H.L.B., corespunzătoare unui unguent emulsie de tip U/A (H.L.B. = 8—16). Astfel, în formula 5, valoarea H.L.B. = 10, iar în formula 6 valoarea H.L.B. = 11,9, calculată în funcţie de „H.L.B. necesar" pentru substanţele grase care alcătuiesc faza internă a emulsiei respective.

Proporţia de emulgatori neionici, raportată la suta de grame de unguent, a fost între 5 şi 10%, alegîndu-se cea mai adecvată proporţie pentru obţinerea unor unguente protective corespunzătoare.

Tabelul I

Unguente de protecție miscibile cu apa

	1	2	3	4	5	6
Omogenitate	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Consistență	+++	+++	++	+++	+++	+++
Coeficient de apă	150 %	Se diluează cu apă și dă o emulsie albă-lăptoasă	Se poate dilua cu apă și dă o emulsie albă	Se poate dilua cu apă și dă o emulsie albă	150 %	Se poate dilua cu apă
Adezivitate	f. bună	bună	bună	bună	f. bună	f. bună
Capacitate de întindere în mm²	50,24 103,816 200,96 254,34	329,896 615,544 854,865 1 384,74	551,266 1 074,665 1 554,496 2 289,06	239,406 452,16 683,146 1 163,566	314,0 593,656 854,865 1 222,540	1 133,51 1 519,79 1 923,446 2 595,706
pH	6,5–7	8	7	7,5–8	7	5,6
Toleranța cutanată după 24 de ore	–	–	–	–	–	–
Acțiune protectoare R.U.V.	–	–	–	–	–	–
Acțiune protectoare R.U.V.+ R.I.R.	–	–	–	–	–	–
Acțiune protectoare R.S.	slabă activă	–	–	–	–	–
Acțiune curativă R.U.V.	–	–	–	ușoară	–	–
Acțiune curativă R.U.V.+ R.I.R.	–	–	–	„	–	–
Acțiune curativă R.S.	–	–	–	„	–	–

– negativ
+ satisfăcător
++ bun
+++ foarte bun

Dintre formulele experimentale, cele două formule indicate au dat rezultatele cele mai bune în ceea ce privește consistența, adezivitatea și proprietățile hidrofile.

Dintre toate bazele de unguent studiate, au fost alese șase baze care s-au comportat cel mai bine și s-a urmărit pentru ele omogenitatea, consistența, coeficientul de încorporare al apei, pH, capacitatea de întindere, toleranța cutanată și acțiunea protectoare. Rezultatele sînt date în tabelul I.

Ținînd seama de scopul utilizării acestor unguente, o atenție deosebită s-a acordat capacității de întindere. Aceasta s-a efectuat cu ajutorul extinsometrului după Poso Ojeda și Sune Arbusa.

Din tabelul I, se observă că deși unguentul de bentonită are o adezivitate bună, are o mai slabă capacitate de întindere.

Cea mai bună capacitate de întindere o prezintă unguentele preparate după formulele indicate cu nr. 6, 3 și 5.

Din tabel se observă, de asemenea, că toate bazele propuse au o omogenitate și consistență bună, adezivitate corespunzătoare și o bună conservare în timp.

Toleranţa cutanată, cît şi acţiunea protectoare şi curativă a bazelor de unguent propuse faţă de razele ultraviolete, razele ultraviolete asociate cu razele infraroşii, cît şi faţă de radiaţiile solare au fost efectuate în Secţia de dermatologie a Spitalului militar central.

Toleranţa cutanată a bazelor de unguent s-a făcut prin teste epicutanate pe loturi a cîte 5 cazuri pentru fiecare preparat.

Cercetările clinice au arătat că toate bazele de unguent miscibile cu apa sînt bine tolerate, dînd teste epicutanate negative.

În ceea ce priveşte acţiunea protectoare a bazelor hidrofile propuse, ţinînd seama de faptul că ele se îndepărtează uşor prin spălare cu apă, în prima fază, ne-am propus folosirea lor ca baze pentru unguente fotoprotectoare.

În acest scop, iniţial am urmărit dacă bazele ca atare (fără substanţe fotoprotectoare) au acţiune de protecţie pentru razele solare. Paralel s-a urmărit şi acţiunea lor protectoare faţă de R.U.V. şi R.U.V. asociate cu R.I.R. De asemenea, s-a urmărit acţiunea lor curativă faţă de eritemele provocate de aceste radiaţii.

În vederea folosirii acestor baze de unguente, în scop protectiv contra radiaţiilor solare, au fost încorporate o serie de substanţe fotoprotectoare ca : acid p-aminobenzoic, 15%, PAS sodic, acid tanic, antipirină, bromhidrat de chinină, umbeliferonă, fiecare în concentraţie de 5% şi altele.

Toate aceste unguente au dovedit o acţiune fotoprotectoare bună. Ele sînt indicate în aplicaţii profilactice în strat subţire, în perioada de acomodare (2—4 zile), la cei care fac helioterapie, cît şi la persoanele a căror profesiune îi obligă să se expună un timp prelungit la razele solare, la persoane sensibile la lumină sau cu fotodermatoze manifeste.

Unguente hidrofile care formează film. Unguentele care formează film au la bază substanţe capabile să formeze pelicule fine care protejează pielea de contactul cu substanţele dăunătoare.

La prepararea acestora se folosesc agenţi care măresc aderenţa peliculei ca : gelatina, metilceluloza, carboximetilceluloza, silicatul de sodiu, guma tragacantă, alcoolul polivinilic, poliacrilatul de sodiu.

Ele mai conţin agenţi emolienţi ca : glicerolat de amidon, glicerină ; agenţi bacteriostatici ca : metacrezol sodic, esteri ai acidului benzoic, cît şi substanţe care grăbesc evaporarea vehiculului şi contribuie la formarea peliculei.

Unguentele pelicule studiate au caracter hidrofil şi protejează pielea de produsele obţinute prin distilarea petrolului, solvenţi organici şi în general produse cu caracter hidrofob.

Ele pot fi de asemenea folosite în scop medicamentos prin încorporarea unor substanţe active folosite în dermatologie.

La prepararea unguentelor pelicule studiate de noi am folosit mucilagiul de alcool polivinilic alături de glicerină sau soluţie de sorbitol ca agenţi de plastifiere, gelatina pentru a mări aderenţa, tweenul 80 ca agent de umectare, iar pentru uşurarea evaporării, alcoolul etilic.

Prin variaţia procentelor de alcool polivinilic, glicerină, gelatină, amidon, am obţinut pelicule cu proprietăţi diferite.

Numeroase experimentări au urmărit îmbunătăţirea calităţii unguentelor pelicule preparate. Astfel, s-a încercat adaosul de clorură de

aluminiu, în scopul de a reduce contracţia peliculei la uscare şi pentru a-i da elasticitate şi aderenţă.

La toate aceste probe, s-a urmărit omogenitatea amestecului, modul de conservare, uşurinţa întinderii pe piele, a uscării peliculei, posibilitatea formării unui strat omogen, elastic, care se detaşează uşor după întrebuinţare.

Rezultate bune s-au obţinut cu unguentele pelicule preparate după formulele :

	1	2
Alcool polivinilic sol. 10%	50	50
Amidon	2,5	2,5
Gelatină	1,0	1,0
Glicerină	15,0	1—
Sorbitol sol. 60%	—	15,0
Alcool etilic	12,5	12,5
Tween 80	0,20	0,20
Apă distilată q.s. ad.	100	100

Se obţine un lichid vîscos, translucid, care se întinde cu uşurinţă pe piele. La evaporare lasă o peliculă uniformă, cu elasticitate corespunzătoare, aderentă de tegumente, care se menţine intactă timp de 24 de ore, timp maxim necesar pentru aplicaţiile terapeutice.

Dacă în locul glicerinei s-a folosit soluţie de sorbitol 60% (formula 2), s-a obţinut de asemenea un lichid vîscos, uşor gălbui care, întins pe piele, se evaporă şi lasă o peliculă cu rezistenţă şi elasticitate bune.

Ambele unguente se conservă bine.

Unguentele pelicule preparate după aceste două formule au fost experimentate sub aspectul toleranţei, cît şi al folosirii lor — în primă fază — ca pelicule medicamentoase, urmărindu-se capacitatea de a ceda un medicament încorporat.

Produsele sînt bine tolerate. După aplicare, 5 zile consecutiv pe pielea normală a antebraţului, nu produc nici un eritem, iar bolnavul nu acuză subiectiv senzaţia de prurit, înţepături sau arsuri.

Unguentele pelicule au fost experimentate în scop medicamentos prin încorporarea unor substanţe active ca : gudron mineral 1%, viioform 3%, nipafin 3%, undecilenat de ortooxichinoleină 2%, acid benzoic 3%, acid salicilic 3%.

Aspecte privind încorporarea unor substanţe active în unguente pelicule, deci folosirea lor în scop medicamentos, cît şi folosirea acestor unguente pelicule în scop protectiv contra unor agenţi nocivi hidrofobi folosiţi în diferite industrii sînt probleme care ne preocupă şi pe care le efectuăm în continuare.

Concluzii

Au fost preparate şi experimentate un număr de şase formule de unguente de protecţie miscibile cu apa şi două unguente pelicule.

Unguentele miscibile cu apa au la bază geluri de bentonită, săpun de sodiu şi de trietanolamină, alcooli superiori (stearilic, cetilic), alături de lauril, sulfat de sodiu sau tween şi span, cît şi o serie de substanţe grase de origine animală sau minerală, ulei de siliconă etc.

Cercetările clinice au arătat că toate bazele de unguent miscibile cu apa sînt bine tolerate, dînd teste epicutanate negative și nu au acțiune protectoare la razele U.V. și R.U.V. + R.I.R.

Bazele de unguent nu au acțiune curativă asupra eritemelor produse de radiațiile folosite.

Ele permit încorporarea unor substanțe fotoprotectoare în scopul folosirii lor ca unguente antisolare.

Unguentele peliculă au la bază mucilagiu de alcool polivinilic, glicerină sau soluție de sorbită ca agent de plastifiere, gelatina ca agent de aderență, soluție tween 80 ca agent de udare și alcoolul ca agent de evaporare.

Ambele unguente peliculă aplicate pe piele fac pelicula uniformă, aderentă, care se menține intactă timp de 24 de ore. De asemenea, s-a constatat că sînt bine tolerate și compatibile cu majoritatea substanțelor active : acid salicilic, acid benzoic, nipagin, sulfat de hidroxichinoleină, vioform etc.

BIBLIOGRAFIE

BOGS U., KNEPPER G. — *Pharm. Zentralh.*, 1955, vol. VIII, p. 303.

BOZZOLA R. — *Boll. chim. farm.*, 1956, vol. IV, p. 162.

* * * — *Farmacia (Buc.)*, 1958, nr. 5, p. 237—241.

CZETSCH-LINDENWALD — Seifen, Öle, Fette. Wachse, nr. 25, p. 807—810.

DUMITRESCU N. — Protecția muncii și igiena industrială, 1961.

GLUZMAN H. M., DASEVSKAIA I. B. — *Apt. Delo.*, 1957, nr. 2, p. 73.

GOLDSTEIN A. — *J. Amer. pharm. Ass. pract. Pharm.*, Ed. 1954, vol. XV, p. 41.

GREADUNOVA G. — *Apt. Delo.*, 1957, nr. 4, p. 52.

GREADUNOVA G. P., POZOROVSKI A. S. — *Apt. Delo.*, 1957, nr. 5, p. 35.

JOHN A., GILMANN G. — *J. Amer. pharm. Ass. pract. Pharm.*, Ed. 1956, nr. 2, p. 101.

KUTUNOVA E. A. — *Apt. Delo*, 1956, nr. 6, p. 11—15.

MARTIN-BARR, WAYNE M. — *J. Amer. pharm. Ass. pract. Pharm.*, Ed. 1954, nr. 15, p. 758—760.

MUNZEL I., AMMANN — *Pharm. Acta Helv.*, 1953, nr. 28, p. 341—348 ; 1953, nr. 28, p. 269—278 ; 1954, nr. 29, p. 1—12 ; 1954, nr. 29, p. 91—103.

NAUMANN H. — *Pharmazie*, 1957, nr. 4, p. 29—35.

POPESCU C. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 225.

STANCIU N. și colab. — Lucrările prezentate la Conferința națională de farmacie, București, 1958, p. 251.

SZYMANSKA A. — *Acta Pol. pharm.*, 1962, nr. 4, p. 363—367.

ULLMANN E. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1954, nr. 94, p. 534—541.

Articol intrat în redacție la 21.VI.1964.

Indicele de clasificare : 615.415 7

RECENZIE

BRITISH PHARMACOPOEIA EDENDUM (1964)

Suplimentul farmacopeei britanice

Recent a apărut primul supliment al farmacopeei britanice din 1963 care va intra în vigoare la 1 iunie 1965. Cuprinde 60 monografii pentru medicamente noi și pentru cîteva forme farmaceutice. Sînt prezente o serie de preparate radioactive. S-au introdus monografii pentru unele antibiotice cum sînt cele de ampilicină, aloxacilină sodică. S-a reintrodus sulfapiridina pentru scopuri dermatologice. Ca substanțe hipnotice sînt prevăzuți trei derivați ai cloralului.

Suplimentul cuprinde monografii pentru agenții edulcoranți : acidul ciclamic și sărurile sale de calciu și sodiu, pentru antioxidanți : hidroxianisolul butilat și hidroxitoluenul butial, pentru conservanți : galații de octil și dodecil.

Probele analitice au fost dezvoltate la unele monografii. Din cele 60 de monografii expuse, 29 reprezintă medicamente noi de sinteză. În locul cloralului hidrat s-a introdus fosfatul de tricloretanol. Contra infecțiilor stafilococite este folosit fucidatul de sodiu care are o structură steroidică cu patru cicluri.

Noi corticosteroizi sînt prezentați prin betametason (9 α fluoro-16 β-metilprednisolon) și acetondida fluocinolonei (acetonida este numele acceptat pentru eterul isopropiliden al alcoolului dihidric), care sînt substanțe anti-inflamatorii, primul cu o putere slabă de reținere a sodiului în organism iar al doilea pentru uz extern.

Diclorofenul și metrinidazolul sînt folosiți în combaterea paraziților organismului (teniei ; trihomonază).

Pentru bolile circulatorii s-a prevăzut metildopa (în tratamentul hipertensiunii) și spironolactona (antagonist al aldosteronei, ca diuretic).

În anexe sînt incluse probe de sperilizate redate într-un stil mai clar decît în trecut. Sînt date tabele care prevăd dimensiuni pentru o serie de comprimate. Pentru medii de cultură (anaerobe) s-a prevăzut tioglicolatul de sodiu deoarece acesta micșorează potențialul de oxido-reducere.

După cum se vede la scurt timp după apariția farmacopeei apare un supliment destul de bogat care vine să completeze lista medicamentelor oficinale în Anglia și aduce o serie de metode de control noi al medicamentelor prevăzute de farmacopee.

M. Augustin

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Studiu farmacognostic al părţilor aeriene de zămoşiţă

G. Rácz, Elisabeta Rácz-Kotilla

Lucrare efectuată la Catedra de farmocognozie a Institutului
de medicină şi farmacie din Tîrgu-Mureş

Părţile aeriene ale zămoşiţei *(Hibiscus trionum* L., fam. *Malvaceae)*, plantă larg răspîndită în flora spontană a ţării noastre (4), sînt utilizate în medicina populară în tratamentul unor afecţiuni renale. Verificînd presupusa acţiune diuretică a acestui produs, am arătat, într-o lucrare anterioară (2) că extractele apoase prezintă un indice saluretic favorabil în ceea ce priveşte excreţia sporită a ionilor de sodiu şi de clor, faţă de excreţia redusă a ionilor de potasiu.

Produsul studiat de noi sub aspect farmacodinamic nu a fost utilizat în trecut în scopuri terapeutice. În consecinţă drogul nu a fost caracterizat din punct de vedere farmacognostic. În această situaţie am considerat că este necesar să studiem aspectul macroscopic şi structura microscopică a părţilor aeriene de zămoşiţă, precum şi dozarea biologică şi toxicitatea acestui produs cu perspectiva de a fi utilizat în terapeutică.

Descrierea macroscopică

Părţile aeriene, recoltate în perioada înfloririi (din luna iunie pînă în septembrie), prezintă fragmente de tulpini stelat păroase, cu grosimea pînă la 0,5 cm. Frunzele, cu un peţiol lung pînă la 5—6 cm, sînt lobate sau sectate pînă la bază, cu 3 (mai rar 5) segmente lungi pînă la 6 cm, care la rîndul lor sînt penat sectate sau fidate. Florile (solitare) sînt formate dintr-un caliciu dublu, corola gamopetală, numeroase stamine cu filamente concrescute şi 5 stigmate globuloase. Caliciul extern este format din 10—12 lacinii liniare, cu lungimea de cca. 1 cm, păroase, iar cel intern din 5 sepale concrescute pînă la mijloc, verzui, pronunţat nervate, lungi pînă la 2 cm. Petalele rotunde, în număr de 5, cu lungimea de 1,5—3 cm, sînt galbene, la bază de culoare purpurie închisă, pe una din margini cu o dungă liliachie. Fructul este o capsulă păroasă, brună pînă la negricioasă, care se dezvoltă în interiorul caliciului persistent, membranos, veziculos şi care se desface în 5 părţi, fiecare cu numeroase seminţe reniforme.

Caractere microscopice

Din drogul uscat se pot izola fragmente de frunze, de tulpini, caliciul exterior şi cel interior, petale, stamine, stigmate şi fragmente de pericarp.

Frunza (fig. 1). Fragmente de frunză, examinate într-un amestec de cloralhidrat-glicerină (7 părţi hidrat de cloral, 3 părţi glicerină, 3 părţi apă distilată) prezintă în zona insuliţelor vasculare două tipuri de celule sferice : *a*) celule cristalifere, cu cîte o ursină de oxalat de

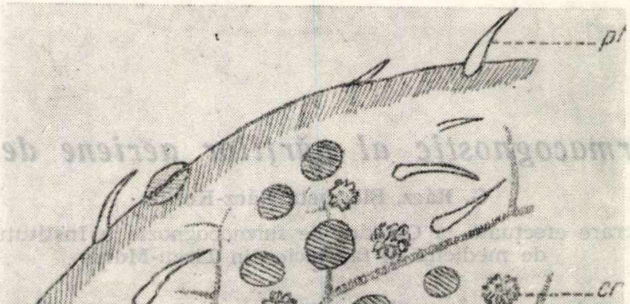


Fig. 1. — Marginea frunzei examinată în cloralhidrat (Ob. 10 ×, oc. 10 × schematic).

calciu (*cr*), de 50—60 μ în diametru, care ocupă aproape în întregime spaţiul intern al acestor celule ; *b*) celule cu mucilagii (*m*), cu un diametru mai mare (în medie de 70 μ), caracteristice întregii familii (3). Pe suprafaţă se găsesc trei tipuri de peri tectori : *a*) peri stelaţi , ramificaţi, trifurcaţi, lungimea fiecărui braţ fiind de 400—650 μ, iar diametrul la bază de cca. 60 μ ; *b*) peri stelaţi, compuşi din 2—8 celule individuale, pornind din acelaşi loc, mai subţiri decît cele precedente asemănătoare perilor de pe petale (vezi fig. 6) ; *c*) peri tectori unicelulari (*pt*), simpli, îndoiţi, cu o lungime de cca. 150 μ, care se pot observa mai ales pe marginea limbului. Stomatele sînt de tip paracitic.

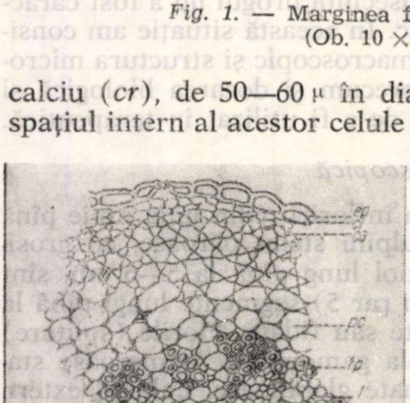


Fig. 2. — Tulpina, secţiune transversală (fragment) (Ob. 45 ×, oc. 10 ×).

Tulpina (fig. 2). În secţiune transversală, tulpina prezintă o epidermă (*ep*) prevăzută cu o cuticulă striată, pe alocuri cu peri tectori şi glanduloşi, pe care îi vom descrie la caracterizarea caliciului exterior (vezi fig. 3—4). Spre centru urmează un clorenchim (*cl*)

hipodermic format din puţine (de obicei 2) straturi de celule mici, apoi un colenchim angular (*ca*), format în medie din 5 straturi de celule. Urmează un parenchim cortical (*pc*) alcătuit din 3—4 straturi de celule mari, apoi un inel discontinuu de fibre periciclice (*fp*), formînd grupe

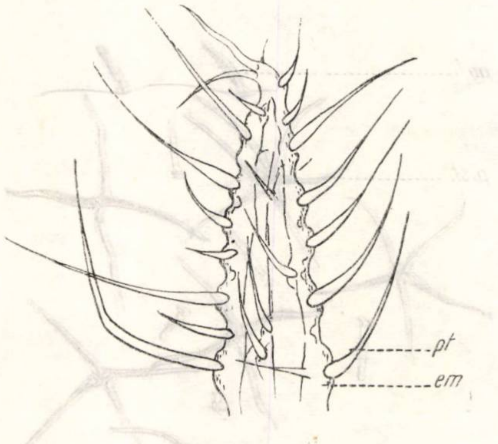


Fig. 3. — Caliciul exterior (o lacinie, schematic) (Ob. 10 ×, oc. 6 ×).

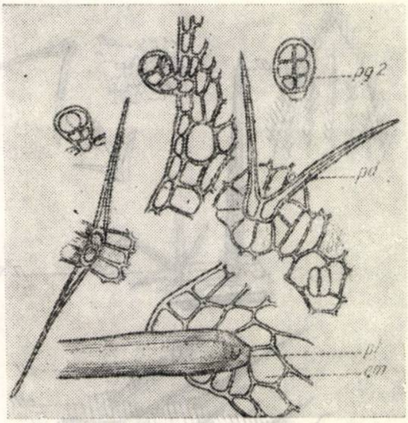


Fig. 4. — Caliciul exterior (fragmente) (Ob. 45 ×, oc. 10 ×).

despărţite prin 1—2 celule neîngroşate. Sub aceste grupe de fibre se găsesc celulele liberiene (*l*). La tulpinile mai tinere (fragmente mai subţiri) se observă o zonă meristematică lată (cambiul). Partea lemnoasă formează raze compuse din 6—8 vase (*v*) radiale, la început grupate în fascicule, apoi (la tulpinile mai groase) alcătuind un strat continuu prin lignificarea şirurilor radiale de celule parenchimatoase intercalate. În centrul tulpinii se găseşte un parenchim medular (*pm*).

Caliciul exterior (fig. 3—4) este format din lacinii liniare, simple sau ramificate (bifurcate). Pe ambele margini se văd peri tectori unicelulari, rigizi (*pt*) îndreptaţi spre vîrful laciniei. La baza acestor peri se află emergenţe sferice (*em*), din ce în ce mai mici spre vîrful laciniei. În vîrful acesteia se văd de obicei doi peri tectori alăturaţi. Lungimea perilor tectori ajunge pînă la 2 000 μ, diametrul la bază pînă la 50—60 μ, iar grosimea membranei pînă la 15—20 μ. Între perii lungi, ca şi pe suprafaţă, se găsesc peri tectori mai mici. Mai ales de-a lungul nervurilor se găsesc peri dubli (*pd*), fiind formaţi din două celule învecinate. Se pot deosebi două tipuri de peri glandulari : *a* : peri cu un filament uniseriat, format din 12—15 celule şi terminat într-o celulă puţin mai lată decît filamentul, bombată, în vîrf cu o calotă îngustă. Aceşti peri se găsesc şi pe suprafaţa petalelor (vezi fig. 6) ; *b*) peri glanduloşi de formă obovată compuşi dintr-un număr variabil de celule secretorii. Prin transparenţă (examinare în amestec de cloralhidrat-glicerină) se pot vedea celule cu mucilagii (*m*) şi celule palisadice.

Caliciul interior (fig. 5) prezintă pe suprafață coaste longitudinale (*cl*) proeminente, de culoare violetă, de-a lungul nervurilor. Suprafața coastelor este ondulată din cauza emergențelor (*em*) bombate care se succed și din care s-a dezvoltat cîte unul sau doi peri tectori (*pt*) lungi de tipul celor ce se găsesc pe marginea laciniilor caliciului exterior. Pe

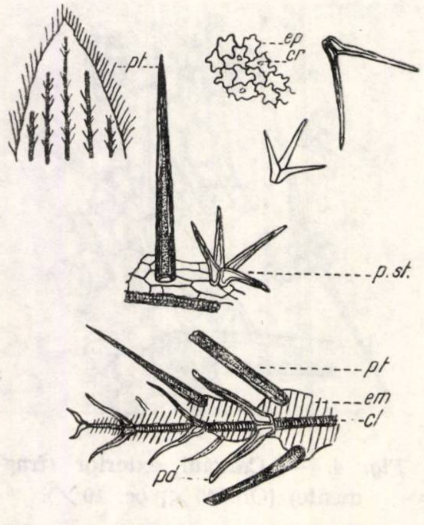


Fig. 5. — Caliciul interior (vîrful unei sepale, schematic) (fragmente) (Ob. 10 ×, oc. 10 ×).

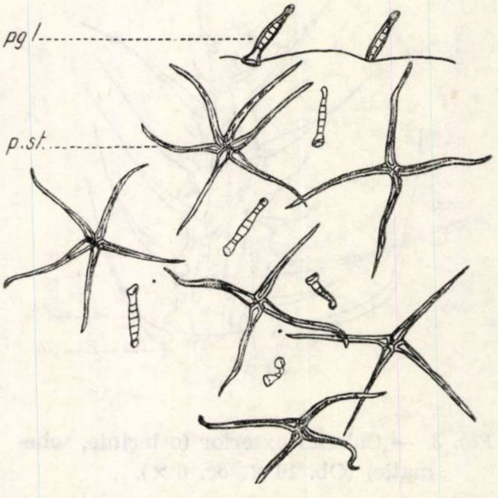


Fig. 6. — Suprafața petalei examinată în cloralhidrat (schematic) (Ob. 10×, oc. 10×).

suprafața coastelor se află și peri stelați (*p st*) mici, formați de obicei din cîte 2—4 celule învecinate. Epiderma (*ep*), în zona dintre nervuri, este sinuată și prin transparență se pot observa mici ursine de oxalat de calciu (*cr*) cu un diametru de 12—15 μ. Pe suprafața dintre nervuri se găsesc de asemenea peri stelați.

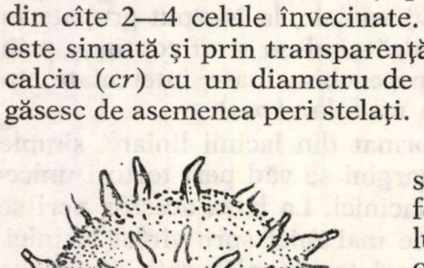


Fig. 7. — Grăuncior de polen (Ob. 45 ×, oc. 10 ×).

Petalele (fig. 6) prezintă, pe ambele suprafețe, peri glandulari uniseriați de felul celor descriși pe suprafața caliciului exterior. Se pot observa și peri la care o parte sau majoritatea celulelor din filament s-au divizat, devenind astfel mai largi decît celula terminală. Perii tectori simpli sau stelați (*p st*) pot lipsi. Prin transparență se pot observa ursine de oxalat de calciu, într-un număr mai mare spre baza purpurie a petalei. Diametrul cristalelor este în medie de 18 μ.

Staminele prezintă un filament purpuriu sau liliachiu, concrescut, glabru, în interior cu mici ursine de oxalat de calciu, cu un diametru mediu de 18 μ. Grăunciorii de polen (fig. 7) sînt sferici, mari, cu un diametru de 140 μ. Exina este ghimpată, ca și la alți

reprezentanţi ai familiei *Malvaceae* (1), fiecare proeminenţă avînd lungimea de 20—25 μ. Suprafaţa este fin granuloasă.

Pistilul prezintă un stil format din 5 ramuri, prevăzute la suprafaţă cu peri glandulari uniseriaţi de tipul celor descrişi pe suprafaţa petalelor. Stigmatele sînt prevăzute cu papile filiforme, lungi de cca. 300 μ.

Pericarpul (fig. 8) este acoperit de peri tectori (*pt*) rigizi, de tipul celor descrişi la caliciul exterior, însă de dimensiuni mai mari, ajungînd la lungimea de peste 2 500 μ, la bază cu un diametru de 50—80 μ. Membrana lor este pronunţat stratificată.

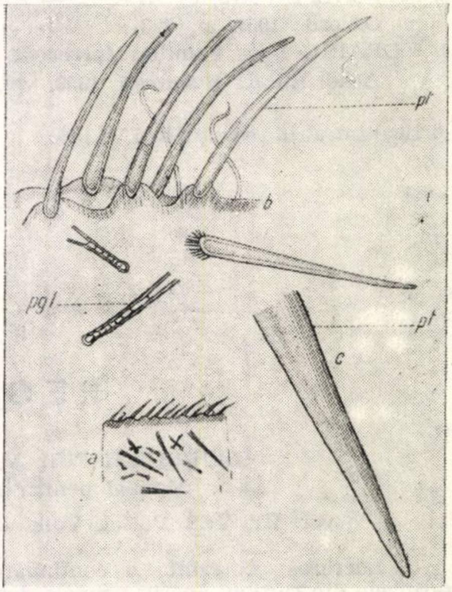


Fig. 8. — Marginea pericarpului (*a* — schematic ob. 10 ×; *b* — schematic Ob. 10 ×, oc. 10 ×; *c* — fragment Ob. 45 ×, oc. 10 ×).

Dozarea biologică

Se prepară o infuzie de 2%, se răceşte la temperatura de 37° şi se administrează şobolanilor prin sondă gastrică în doza de 50 ml/kilocorp. Animalele nu primesc alimente cu 12 ore înainte de începerea dozării. Seriei-martor i se administrează o cantitate identică de apă distilată. Se recoltează urina excretată timp de 5 ore. (Detaliile metodei sînt descrise într-o lucrare anterioară (2)). Indicele diuretic trebuie să fie de cel puţin 1,5.

Examinarea toxicităţii

Am determinat toxicitatea acută a părţilor aeriene de zămoşiţă la şoareci şi toxicitatea cronică la şobolani. Doza letală în cazul administrării intraperitoneale la şoareci DL_{50} este de 48,5 g/kilocorp. Dat fiind că produsul este prevăzut pentru utilizare pe cale bucală, am administrat extractele şi sub această formă. S-au dovedit a fi lipsite de toxicitate.

Pentru determinarea toxicităţii cronice am administrat unui lot de 50 şobolani timp de 6 săptămîni doza zilnică de 50 ml infuzie apoasă de 2% pe kilocorp, prin gavaj. Animalele nu au arătat nici un simptom de intoleranţă, iar după sacrificarea lor nu s-a putut constata nici un efect la nivelul diferitelor organe.

Concluzii

Pentru părţile aeriene, uscate, ale plantei *Hibiscus trionum* L. din flora noastră spontană — cu caracterele macromicroscopice şi activitatea biologică descrise în această lucrare, lipsite de toxicitate — propunem numele de "herba trionii". Am ales numele genului, pentru a preveni eventuale confuzii cu alte specii de *Hibiscus*, exotice sau de cultură, întrebuinţate în unele ţări în scopuri diferite.

BIBLIOGRAFIE

1. ERDTMAN G. — Morfologhiia pîlţi i sistematica rastenii, Izd. Inostrannoi Literaturî, Moscova, 1956, p. 221.
2. FESZT G., RÁCZ-KOTILLA E., BÉRCZI E., RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. 10, nr. 11, p. 651—656.
3. METCALFE C. R., CHALK L. — Anstomy of the Dicotyledons, Clarendon Press, Oxford, 1957, p. 223.
4. MORARIU I. — Familia Malvaceae în „Flora Republicii Populare Romîne", Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1958, vol. VI, p. 22.

Articol intrat în redacţie la 5.VI.1964.

Indicele de clasificare : 615.32

RECENZIE

LEHRBUCH FÜR APOTHEKEN ASISTENTEN

Manual pentru asistenţii de farmacie

vol. III, VEB Verlag Volk und gesundheit Berlin 1964, p. 612

Lucrarea reprezintă o continuare a unui material destinat asistenţilor în farmacie din care au apărut primele două volume.

În acest volum un spaţiu larg este rezervat farmacognoziei (240 p.). După ce sînt prezentate cîteva principii generale, criterii de clasificare etc., se trece la descrierea celor mai importante produse vegetale folosite în farmacie.

O atenţie deosebită este acordată drogurilor oficinale. Numeroase figuri şi ilustraţii dintre care unele în culori fac lectura mai clară, mai interesantă şi mai atractivă.

În partea următoare sînt descrise substanţele medicamentoase grupate în funcţie de proprietăţile farmacodinamice. O serie de tabele prezintă formele farmaceutice industriale care se produc în R.D.G.

Ultima parte cuprinde diferite materiale care se difuzează prin farmacii sau depozite cum sînt ambalaje, materiale de pansament, instrumentar medical.

Tratarea diferitelor capitole are în vedere scopul didactic, fiind prezentate numeroase figuri, tabele, scheme etc. Prezentarea grafică este din cele mai bune.

M. Augustin

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Experimentarea furoxonului în tratamentul dizenteriei

Maria Franche, A. Secu, Georgeta Cuciureanu, Valentina Mihul, Maria Ulianov, Tatiana Turcu, Al. Ovănescu

Lucrare efectuată în Clinica de boli contagioase I.M.F., Iași

În tratamentul afecțiunilor microbiene acute ale aparatului digestiv acționează eficient un număr mare de antibiotice: streptomicina, cloromicetina, tetraciclina, neomicina, bacitracina, polimixina. O serie de factori limitează și diversifică uzul acestora. Dintre aceștia cităm: spectrul de acțiune inegal, posibilitatea de a provoca efecte toxice, tendința mare de a da naștere la antibiorezistență, cît și difuzarea tulpinilor rezistente.

În cercetarea de noi produse care să prezinte mai puține neajunsuri, un interes deosebit l-a trezit un derivat de nitrofuran, sintetizat și în diversele laboratoare, cunoscut sub denumirea de: furoxon, furazolidon, tricofuran, trifuran, furacilin sau altafur (1, 2).

Furoxanul se prezintă sub formă de cristale fine de culoare galben-citrin puțin solubile în apă la 20°.

Preparatul terapeutic constă din drageuri de 100 și 250 mg sau fiole de 50 mg. Administrat *per os* la omul sănătos, se resoarbe pe tractul gastrointestinal, realizînd o bună difuziune. Toleranța la furoxon a fost stabilită pe voluntari sănătoși. Concentrația sanguină oscilează între 0,9 și 3,3 γ/ml. Substanța se elimină prin materii fecale 9%, prin urină 2,8%, cea mai mare parte a produsului fiind distrusă de către bacteriile intestinale. S-a constatat experimental că doza maximă tolerată este de 400—500 mg. La doze mai mari apar vărsături, cefalee, amețeli, diaree și foarte rar sensibilizare alergică (8).

Acțiune farmacodinamică. După Paul și colab. (7) furoxonul, prin însăși structura chimică cu fixarea grupului NO_2 la carbonul din poziția 5 a moleculei furanice, are un efect blocant față de procesele enzimatice ale metabolismului hidraților de carbon în mod particular, provocînd inhibiția formării acetilcoenzimei A piruvice din ciclul Krebs. După Brody, Gotz și Taylor nitrofuranii diminuă activitatea enzimelor respiratorii din sistemul procesului de dehidrogenare, reducînd consumul de oxigen și utilizarea glucozei de către bacterii. Este considerat că acestui proces metabolic se datorește spectrul amplu antibacterian al acestor chimioterapice de sinteză.

Literatura medicală arată succesul obținut cu acest medicament în infecțiile intestinale la copil și adult și în infecțiile genitourinare, pulmonare etc. Euroxonul prezintă un spectru larg de acțiune, cuprin-

zînd cea mai mare parte a germenilor gram-pozitivi și negativi, cu cea mai bună aplicare (după părerea lui Jurchenko) asupra enterobacteriaceelor care sînt sensibile la o concentrație mică de 0,1—0,2 mg/ml (6).

Fiore și Ballerini (4) tratează 46 de adulți cu afecțiuni gastrointestinale acute și cronice cu bacil coli, enterococ, stafilococ și alți germeni, utilizînd furoxonul sub formă de tablete de 100 mg sau soluție. Acesta s-a arătat eficace în toate cazurile tratate, cu rezultate optime în 54,3% cazuri, și rezultate bune în 43,4%. Doza necesară pentru vindecarea clinică a variat între 300 și 400 mg/zi, timp de 3—6 zile. Cazurile cronicizate au necesitat prelungirea tratamentului.

Rezultate bune au obținut și alți autori (A. B. Cernomordik și A. D. Kovalenko, M. M. A. Fontan și J. J. Battin, J. Ducas) (1, 3, 5).

M. M. A. Fontan și J. J. Battin au studiat acțiunea curativă și profilactică a furoxonului pe un număr de 250 de cazuri de infecție digestivă la sugari cu bacil coli, stafilococ, proteu, enterococ și alți germeni.

Date personale

Furoxonul a fost experimentat în serviciul nostru pe un număr de 28 de bolnavi adulți cu formă medie de dizenterie, din care 15 confirmați clinic și bacteriologic.

Tratamentul cu furoxon a fost instituit în primele 3 zile de boală în 13 cazuri, între a 4-a și a 6-a zi de boală în 12 cazuri și după 7 zile de boală în 3 cazuri. S-au administrat 4 tablete (400 mg/24 de ore) timp de trei zile la un număr de 12 bolnavi, în timp ce restul de 16 bolnavi au primit aceeași doză zilnică timp de 4 zile.

Evoluția simptomelor clinice în cursul tratamentului în corelare cu prezența germenului

Din cei 28 de bolnavi 24 au prezentat la internare scaune cu mucus și sînge, iar 4 au prezentat scaune cu mucus. Numărul scaunelor a variat în 23 de cazuri între 1 și 5/zi, iar în 5 cazuri între 6 și 15/zi. Aspectul și numărul scaunelor s-a normalizat în aproximativ 24—48 de ore după începerea tratamentului, cu excepția a 6 bolnavi care după 48 de ore de tratament mai prezentau 1—2 scaune cu mucus.

Din aspectul clinic al lotului cercetat, reiese că bolnavii afebrili la internare s-au menținut afebrili în tot cursul tratamentului, în timp ce la 6 bolnavi cu febră peste 38° la internare, febra a cedat după 2—4 zile de tratament. Pulsul a fost concordant cu febra, fără să prezinte variații în raport cu tratamentul. Durerile abdominale au retrocedat după două zile de tratament.

S-a efectuat coprocultura la toți bolnavii înainte de începerea tratamentului, în cursul tratamentului și după terminarea acestuia. Coproculturile înainte de tratament au dat un număr de 13 rezultate pozitive. Repetarea coproculturii după 48—72 de ore de la instituirea medicației a arătat persistența germenului la 4 bolnavi, 3 cu b. flexneri, 1 cu b. Schmitz.

După terminarea tratamentului coproculturile au fost negative la toți bolnavii, menținîndu-se negative la controlul efectuat după 2 zile de apirexie.

Antibiograma germenilor izolaţi a arătat un număr de tulpini rezistente la diferite antibiotice, 8 tulpini rezistente la aureomicină, 4 la streptomicină şi 2 la clorocid. Aceleaşi tulpini s-au arătat sensibile la furoxon în concentraţii ce au variat între 0,5 şi 4 γ/ml (în medie de 2 γ).

Din 26 de bolnavi la care s-a efectuat, la sfîrşitul tratamentului, rectoscopia, 18 au prezentat hiperemia mucoasei rectosigmoidiene cu leziuni ulcerative, uneori rare, alteori numeroase, cu un diametru de 1—3 mm, iar la 7 numai o hiperemie intensă sau moderată, la un singur bolnav mucoasa fiind de aspect normal.

Efectele secundare ale furoxonului asupra economiei organismului au fost urmărite în dinamică, efectuîndu-se trei examene pentru sumar de urină, V.S.H., hemograma, apoi probele funcţionale hepatice : bilirubinemia, timolul, transaminaza, aldolaza, colesterolul, proteinemia. S-a urmărit la toţi bolnavii fundul de ochi.

La 21 de bolnavi toate trei examenele de urină au fost normale, la 7 bolnavi găsindu-se rare hematii cu ocazia unui singur examen. V.S.H. — moderat crescută înainte de începerea tratamentului la 23 de bolnavi şi mult crescută la 2 bolnavi — s-a menţinut la valori asemănătoare şi la următoarele examene. În 5 cazuri s-a observat o creştere a V.S.H. după efectuarea tratamentului. În privinţa hemoleucogramei s-au constatat următoarele variaţii : în 13 cazuri o uşoară scădere a eritrocitelor, la alte 3 cazuri scăderea cu 1 000 000 a acestora. Numărul de globule albe a prezentat variaţii semnificative la toate cele trei probe. Din analiza formulei leucocitare se remarcă o creştere a eozinofiliei în 16 cazuri, ajungînd la valori de 15—20%, iar în 11 cazuri, la care eozinofilele erau absente la primul examen, s-a constatat proporţia de 1—6% la examenele următoare. Probele hepatice : bilirubinemia a fost normală. Timolul a crescut în 7 cazuri la 8—13 U., menţinîndu-se crescut în 2 cazuri. Transaminaza a prezentat variaţii sub 100 U. Valorile aldolazemiei nu au depăşit 20 U. la toate probele. În 5 cazuri s-a observat o creştere iniţială a colesterolului peste 2 g, cu revenire sub 2 g la următoarele două probe. Proteinele totale au fost în limite normale la 27 de bolnavi la examenul iniţial. În 8 cazuri s-a observat o scădere continuă a valorii la celelalte două probe, iar în 4 cazuri o creştere continuă. Fundul de ochi a fost normal la toţi bolnavii.

Concluzii. Furoxonul studiat pe un lot de 28 de adulţi cu dizenterie a arătat o eficacitate bună. Efectele tratamentului cu acest medicament au fost sensibil egale cu cele obţinute prin tratamentul cu antibiotice (clorocid).

Importanţa preparatului este cu atît mai mare cu cît în marea majoritate a cazurilor se observă vindecarea clinică reuşind, iar în cazurile cu coproculturi pozitive s-a observat o debarasare de germeni în proporţie de 100%.

Modificările probelor hepatice care s-au constatat la testele de laborator precum şi V.S.H. crescută în majoritatea cazurilor nu au fost influenţate de tratamentul cu furoxon.

Cercetările întreprinse de diverşi autori cît şi experimentul nostru arată posibilităţile reale ale utilizării furoxonului pe scară largă în infecţiile acute ale aparatului digestiv, cu rezultate foarte bune în tratamentul dizenteriei.

BIBLIOGRAFIE

1. CERNOMORDIK A. B., KOVALENKO A. D. — *Sovetsk. Med.*, 1961, nr. 7, p. 138.
2. CONTERNO C., COLONGO P. G. — *Minerva med.*, 1962, vol. 53, nr. 25.
3. DUCAS J. — *Ann. de Nancy*, 1963, vol. II, p. 1 014.
4. FIORE G., BALLERINI C. — *Minerva gastroent.*, 1960, nr. 6, p. 144.
5. FONTAN M. M. A., BATTIN J. J. — *J. Méd. Bordeaux*, 1963, nr. 6, p. 917.
6. JURCHENKO J. A., JURCHENKO M. C. — Proprietăţile antimicrobiene ale furoxonului. *Antibiotiki*, 1953, nr. 3, p. 1 036.
7. PAUL M., PAUL H., HERRINGTON — *J. biol. Chem.*, 1954, vol. 206, p. 491.
8. PAVLOV S. S. — *Clinic Sovetsk. Med.*, 1961, nr. 11, p. 151.

Articol intrat în redacţie la 16.VI.1964.

Indicele de clasificare : 615.777:616.935.

RECENZIE

BOLETIM DA ESCOLA DE FARMACIA (Universidade de Coimbra)

Buletinul şcolii de farmacie de la Universitatea din Coimbra

Facultatea de Farmacie din Coimbra (Portugalia) editează un buletin care apare în 5 fascicule anuale care urmăreşte să pună la îndemîna studenţilor şi farmaciştilor materiale utile.

În primele 3 fascicule din 1964 sînt date fişe pentru analiza medicală, sînge, urină, Galli-Mainini, alături de o serie de fişe de spital şi de farmacie galenică.

Un capitol de Educaţie sanitară şi socială cuprinde fişe pentru intoxicaţii alimentare, fumat, aerul din oraşe, accidente de circulaţie.

Cîteva medicamente de sinteză se referă la unele probleme privind forme farmaceutice cum sînt comprimatele autorului J. Cardoso do Vale sau capsulele gelatinoase autor A. Pinho de Brojo. În sfîrşit un articol este consacrat farmaciei în mediul rural.

Materialele sînt tratate la nivelul actual menţionînd progresele ştiinţelor farmaceutice şi cuprinde şi o serie de indicaţii bibliografice preţioase.

M. Augustin

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Acţiunea unor produse vegetale asupra protozoarului Trichomonas vaginalis

B. Fazakas, G. Rácz

Lucrare efectuată la Institutul de medicină şi farmacie din Tîrgu-Mureş

În medicina populară se întrebuinţează o serie de produse vegetale în tratamentul „leucoreei". Am urmărit, în condiţii de laborator, presupusa acţiune a diferitelor extracte obţinute din aceste plante. Într-o lucrare anterioară (6), am descris efectul protistocid al extractelor de flori de *Philadelphus coronarius* asupra flagelatului *Trichomonas vaginalis*. În continuare, am cercetat acţiunea altor produse vegetale utilizate empiric, menţionate de diferiţi autori (1, 2, 5) sau adunate de noi în Munţii Apuseni.

Material şi metodă

1. *Prepararea extractelor*. Părţile vegetale au fost adunate de noi în anii 1960—1963 şi uscate în condiţii obişnuite. Din produsul uscat s-au preparat ulterior infuzii de 10%, conform procedeului prevăzut în Farmacopeea romînă, ed. a VII-a (8).

2. *Cultura protozoarului*. Secreţii vaginale proaspăt recoltate au fost însămînţate pe un mediu de cultură bifazic. Faza lichidă conţine glucoză 5 g, cisteină clorhidrică 1 g, extract de ficat 5 ml, bulion 800 ml, apă distilată 100 ml. Soluţia se trece printr-un filtru Seitz şi i se adaugă 100 ml ser uman inactivat, steril. Fiecărui litru i se adaugă, înainte de utilizare, 1 000 000 u. penicilină şi 1 g streptomicină. Faza solidă o formează mediul Löffler. Pentru menţinerea culturilor se reînsămînţează pe mediu proaspăt din 3 în 3 zile. Cercetările au fost efectuate, atît cu tulpini de laborator, cît şi cu tulpini recent recoltate. Am folosit culturi cu un conţinut de 80 000—100 000 indivizi/ml.

3. *Efectuarea examinărilor*. Din extractele apoase am adăugat 0,75 ml la 0,25 ml de cultură de *Trichomonas vaginalis* şi am agitat amestecul. Din această suspensie am luat o cantitate de 0,05 ml (1 000—1 250 indivizi), pe care am examinat-o la microscop. Observaţia a fost repetată în intervale regulate. De fiecare dată s-a examinat şi o serie martor, în cazul căreia am adăugat culturilor, în loc de extract vegetal, o cantitate corespunzătoare de apă distilată.

Rezultate

Am urmărit presupusa acţiune tricomonacidă a 34 de plante, utilizînd părţile folosite în medicina populară. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Acţiunea extractelor vegetale asupra protozoarului *Trichomonas vaginalis* în diluţia 0,75 ml extract la 0,25 ml cultură

Nr. crt.	Numele plantei	Partea folosită a plantei	Acţiunea tricomonacidă după un interval de: 3 ore	12 ore	24 de ore
1	2	3	4	5	6
1	*Achillea millefolium*	Părţi aeriene	0	0	0
2	*Alchemilla vulgaris*	Părţi aeriene	0	0	0
3	*Alnus glutinosa*	Fructe	++	++	+++
4	*Antennaria dioica*	Părţi aeriene	0	0	0
5	*Arctostaphylus uva ursi*	Frunze	++	++	+++
6	*Calendula officinalis*	Flori	+++	+++	+++
7	*Calluna vulgaris*	Părţi aeriene	0	0	0
8	*Clematis vitalba*	Fructe	0	0	+
9	*Convallaria majalis*	Frunze	0	0	+
10	*Glycyrrhiza glabra*	Rădăcini	++	++	++
11	*Helianthemum ovatum*	Părţi aeriene	0	0	0
12	*Humulus lupulus*	Fructe	+	++	+++
13	*Hypericum perforatum*	Părţi aeriene	0	0	0
14	*Juglans regia*	Frunze	0	0	0
15	*Juniperus communis*	Frunze	0	0	+
16	*Knautia arvensis*	Flori	0	0	0
17	*Lamium album*	Flori	0	0	0
18	*Lilium candidum*	Flori	0	0	+
19	*Malva silvestris*	Flori	0	0	0
20	*Melilotus officinalis*	Flori	0	0	+
21	*Nepeta cataria*	Părţi aeriene	0	0	++
22	*Origanum vulgare*	Părţi aeriene	0	0	++
23	*Plantago lanceolata*	Frunze	0	0	0
24	*Potentilla anserina*	Părţi aeriene	0	0	0
25	*Quercus robur*	Scoarţă	+	+	+
26	*Robinia pseudacacia*	Flori	0	0	0
27	*Salvia officinalis*	Frunze	0	0	0
28	*Sanguisorba officinalis*	Rădăcini	0	0	++
29	*Scabiosa ochroleuca*	Flori	0	0	0
30	*Sorghum vulgare*	Seminţe	0	0	0
31	*Syringax vulgaris*	Flori	0	0	0
32	*Trifolium repens*	Părţi aeriene	0	0	0
33	*Vaccinium vitis idaea*	Frunze	0	0	0
34	*Viola tricolor*	Părţi aeriene	0	0	0

Din datele cuprinse în tabelul I se poate constata că în condiţiile de laborator menţionate mai sus, marea majoritate a plantelor utilizate în medicina populară şi cercetate de noi (20 de produse din 34) sînt ineficace. O acţiune de imobilizare parţială s-a putut observa la 10 extracte vegetale. Distrugerea tuturor exemplarelor de *Trichomonas vaginalis* în timp de 24 de ore s-a înregistrat în cazul plantelor *Calendula officinalis* (flori), *Arctostaphylos uva ursi* (frunze), *Alnus glutinosa* (fructe), *Humulus lupulus* (fructe). La acestea s-a observat mai întîi o-

imobilizare parţială a indivizilor, urmată de fixarea granuloasă cu menţinerea peliculei. În cazul fructelor de *Humulus lupulus,* acţiunea s-a manifestat prin lizarea totală a protozoarului. La cele patru extracte eficace s-a observat formarea unui precipitat după adăugarea extractului la mediul de cultură. S-ar putea presupune că efectul tricomonacid se bazează, pe lîngă o presupusă acţiune antibiotică, în primul rînd, pe o acţiune indirectă prin schimbarea mediului de cultură. Totuşi, formarea unui precipitat abundent s-a putut observa şi în cazul extractelor de *Antennaria dioica* (părţi aeriene), *Calluna vulgaris* (părţi aeriene), *Helianthemum ovatum* (părţi aeriene), care s-au dovedit a fi ineficace.

Pentru a putea evalua mai real rezultatele obţinute, am comparat, în condiţii identice, efectul tricomonacid al unui derivat nitroimidazolic, considerat, în ultimii ani, ca unul dintre cele mai valoroase medicamente în tratamentul tricomonazei (3, 4, 7). În acest scop, tablete de 250 mg de metronidazol (hidroxi-2-etil-1 metil-2-nitro-5-imidazol : „Flagyl", Specia) au fost triturate cu 2,5 ml apă distilată. După filtrare, am adăugat 0,75 ml din soluţie la 0,25 ml cultură. Sub acţiunea acesteia, protozoarul a fost imobilizat după 3 ore de contact. Acest efect a fost obţinut cu extracte de flori de *Calendula officinalis* după primele 15 minute de contact, iar la celelalte trei extracte, după 24 de ore de contact.

Concluzii

S-a urmărit, în condiţii de laborator, presupusa acţiune tricomonacidă a extractelor obţinute din 34 de plante întrebuinţate în medicina populară. Dintre acestea, 20 nu au avut nici un efect, 10 au arătat o acţiune parţială, iar 4 au distrus toţi indivizii din cultura de *Trichomonas vaginalis.* Efectul cel mai pronunţat s-a observat în cazul florilor de *Calendula officinalis* al căror extract a acţionat în 15 minute. Extractele de *Alnus glutinosa* (fructe), *Arctostaphylos uva ursi* (frunze) şi *Humulus lupulus* (fructe) au distrus protozoarul în timp de 24 de ore.

În aceleaşi condiţii, derivatul imidazolic „Flagyl" a imobilizat protozoarul în 3 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. BORZA A., BUTURĂ V. — *Naturwissenschaften,* 1938, vol. 31, p. 81.
2. BUTURĂ V. — *Bul. Grăd. Bot. Cluj,* 1938, vol. 18, p. 99.
3. DUREL P., ROIRON V., SIBOULET A., BOREL L. J. — *Bull. Féd. Gynéc. Obstet. franç.,* 1959, vol. 9, p. 36.
4. FORTIER L. — *Gynaecologia (Basel),* 1960, vol. 149, p. 158.
5. ILIEŞ G., RÁCZ G. — Comunicări de botanică, 1960, p. 207.
6. RÁCZ G., FAZAKAS B., HORVÁTH G. — *Arch. Un. méd. Balkanique,* 1963, vol. 1, nr. 1—2.
7. SYLVESTRE L., GALLAI Z., ETHIER J. — *Urol. int. (Basel),* 1959, vol. 9, nr. 356.
8. *** — Farmacopeea Romînă, ed. a VII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1956.

Articol intrat în redacţie la 20.III.1964.

Indicele de clasificare : 615.32:576.893.161.21.093.3

RECENZIE

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA (REVISTA PORTUGHEZĂ DE FARMACIE)

Numărul 3 din anul 1964 al acestei publicații, rezervat zilelor farmaceutice portugheze cuprinde numeroase materiale interesante.

După prezentarea organizării, a programului în general sînt expuse lucrările propriu-zise care s-au desfășurat pe secții : chimie farmaceutică, tehnologie farmaceutică, analize chimico-biologice aplicate.

Unele lucrări sînt redate pe larg în revistă. Dintre acestea semnalăm referatul : Unele probleme ale remediului modern de I. M. Ribeiro, Probleme și aspirații în farmacia portugheză de J. Olivera, Farmacistul în mediul rural de J. F. S. Tovinha.

Dintre comunicări unele se referă la dozări de medicamente în mediu neapos, spectre de absorbție al unor medicamente, izolări și identificări ai alcaloizilor din opiu și ai principiilor active din planta *Oneantha crocata* L prin cromatografie pe hîrtie, note polarografice privitor la dozarea și identificarea vitaminei B_{15}.

În domeniul tehnicii farmaceutice sînt redate o serie de lucrări : Utilizarea indicelui de refracție pentru controlul rapid al preparatelor galenice lichide, Dozarea spectrofotometrică a esterilor acidului para-hidroxibenzoic. Prepararea soluției injectabile de bicarbonat de sodiu, Studiul unei metode farmacodinamice pentru încercarea maselor de supozitoare.

Alte lucrări cuprind : Dozarea pantotenatului de calciu, acidului folic și inozitolului în medicamente complexe, Metode instrumentale în analiza farmaceutică (aplicații de spectrofotometrie și polarografie, Electroforeza proteinelor în geluri de amidon și de geloză. Se adaugă o serie de note și lucrări de laborator de toxicologie și microbiologie.

Întregul material se bazează pe date experimentale obținute prin metode moderne ce duce la referate din cele mai interesante care demonstrează totodată importanța preocupărilor autorilor.

M. Portărescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Dozarea polarografică a unor dinitrofenoli

C. Ionescu, I. Schwartz

Întrebuinţarea în agricultură a unor dinitrofenoli cu acţiune insecticidă, ierbicidă şi de stimulare a creşterii şi dezvoltării unor plante de cultură este de mult cunoscută. Din cauza folosirii lor accentuate, se pune problema dozării lor, mai ales în produse brute, întrebuinţate în practica agricolă.

Am întreprins un studiu polarografic asupra următoarelor trei substanţe : 2, 4-dinitrofenol (D.N.O.F.), 4, 6-dinitrocrezol (D.N.O.C.), 2, 4-dinitro-6-sec. butilfenol (aspitox) (D.N.O.B.F.).

Din datele literaturii reiese că au fost studiaţi mai mult nitrofenoli, neacordîndu-se atenţie substanţelor sus-amintite din punct de vedere polarografic.

Partea experimentală. Pentru a găsi cele mai bune condiţii de determinare cantitativă prin metoda polarografică, s-au studiat polarogramele la pH diferite. S-a constatat că fiecare substanţă se reduce în trei trepte polarografice.

Deplasarea potenţialelor jumătăţilor de treaptă în funcţie de pH sînt redate în tabelele I, II şi III.

Tabelul I

D.N.O.F.

E 1/2 în v. faţă de E.S.C. pH	1	3	7	9	11
E_I 1/2	−0,075	−0,27	−0,61	−0,84	−1,04
E_{II} 1/2	−0,265	−0,57	−1,04	−1,42	−1,80
E_{III} 1/2	−1,20	−1,30	−1,52	−1,58	−1,62

Tabelul II

D.N.O.C.

E 1/2 în v. faţă de E.S.C. pH	1	3	7	9	11
E_I 1/2	−0,08	−0,255	−0,59	−0,87	−1,08
E_{II} 1/2	−0,255	−0,56	−1,02	−1,44	−1,83
E_{III} 1/2	−1,22	−1,30	−1,50	−1,57	−1,60

Tabelul III

D.N.O.B.F.

E 1/2 v. față de E.S.C.	pH	1	3	7	9	11
E_I	1/2	−0,085	−0,25	−0,63	−0,85	−1,07
E_{II}	1/2	−0,26	−0,59	−1,07	−1,40	−1,82
E_{III}	1/2	−1,23	−1,29	−1,51	−1,60	−1,63

Studiind aspectele polarogramelor, am ajuns la concluzia că pentru determinarea cantitativă pH optim este 3. În soluție tampon, avînd pH = 3, am efectuat deci încercările de proporționalitate a înălțimii treptelor cu concentrația.

Din tabelul IV se vede că toate cele trei trepte păstrează o bună proporționalitate a înălțimii lor față de concentrație (rezultatele trecute în tabele constituie media a patru determinări).

Tabelul IV

D.N.O.F.

h în mm	Concentrația etalon în mg	Treapta etalon	Treapta x	Cîntărit	Găsit	Eroarea în %
h_I		25,0	18,0		0,430	9−1,1
h_{II}	0,5990	25,0	18,0	0,4357	0,430	9−1,1
h_{III}		16,75	12,0		0,440	8+1,1

pH = 3; S = 1/300

Pentru un D.N.O.F. brut am obținut rezultatele trecute în tabelul V.

Tabelul V

Treapta	h în mm	Rezultate în %*	h în mm	Rezultate în %
I	18	93,5	28,0	93,1
II	18,5	93,2	28,0	93,1
III	10,0	92,5	19,0	94,3

* Am folosit concentrații etalon din tabelul IV.

Pentru D.N.O.C. am obținut rezultatele date în tabelul VI.

Tabelul VI

h în mm	Concentrația etalon în mg	Treapta etalon	Treapta x	Cîntărit	Găsit	Eroare în %
h_I		40,75	20,7		0,558 0	+1,0
h_{II}	2,097	42,5	21,53	0,548 5	0,555 5	+1,0
h_{III}		19,57	9,63		0,545 0	−0,6

Lucrînd la sensibilitatea de 1/500 am efectuat dozarea polarografică a unui D.N.O.C. brut livrat cu conţinut de aproximativ 40%, obţinînd rezultatele din tabelul VII.

Tabelul VII

Treapta	h în mm	Rezultate în %*
I	17,5	38,5
II	17,5	38,3
III	9,5	38,4

* Am folosit concentraţia etalon din tabelul VI.

Tabelul IX demonstrează excepţionala concordanţă a variaţiilor înălţimii celor trei trepte cu concentraţia, conţinutul în substanţă activă putînd fi calculat indiferent după care treaptă. Acelaşi lucru s-a observat, de altfel, şi în cazul dozării D.N.O.F. brut.

Pentru D.N.O.B.F. am obţinut rezultatele din tabelul VIII.

Tabelul VIII

h în mm	Concentraţia etalon în mg	Treapta etalon	Treapta x	Cîntărit	Găsit	Eroarea în %
h_I	1,065	39,7	20,2	0,550 1	0,541 5	−1,5
h_{II}		40,0	20,75		0,552 5	+0,2
h_{III}		19,75	10,25		0,553 0	+0,2

Pentru un D.N.O.B.F., soluţia uleioasă de culoare neagră (livrată cu conţinutul de aproximativ 70%) am obţinut rezultatele:

Tabelul IX

Treapta	h în mm	Rezultate în %*
I	36,5	73,2
II	37,0	73,7
III	18,65	75,0

* Am folosit concentraţiile etalon din tabelul VIII.

Interpretarea rezultatelor

1. Din datele literaturii rezultă că mononitroderivaţii se reduc în două trepte polarografice.

Prima treaptă, o reducere de 4 electroni, ar corespunde reacţiei:

$$R - NO_2 \xrightarrow{+4e^-} R - NH - OH$$

a doua treaptă, o reducere cu doi electroni, ar corespunde reacţiei:

$$R - NH - OH \xrightarrow{+2e^-} R - NH_2$$

În cazul nostru, a unor ortodinitrofenoli, am obținut trei trepte de reducere. Primele două, a căror intensitate a curentului de difuziune are aceeași valoare, sînt reduceri de patru electroni, deci reducerea celor două funcții nitro pînă la hidroxilamină. A treia treaptă, la care valoarea curentului de difuziune este jumătate din valoarea treptei I sau a II-a, este o reducere de doi electroni, deci pînă la amină. Faptul că nu apare în condițiile reducerii polarografice încă o treaptă, s-ar datori unui impediment steric, datorită legăturii de hidrogen în poziția orto.

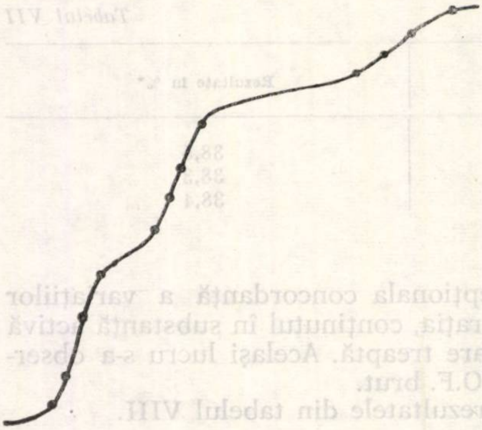


Fig. 1

Am verificat ecuația Heyrovski-Ilcovič, care este $E = E^{1}/_{2} - \frac{0{,}059}{n\alpha} \log. \frac{i}{i_d - i}$, **pentru curba din fig. 1 (D.N.O.F.) S = 1/300.**

Reprezentînd grafic variația lui $\log. \frac{i}{i_d - i}$ față de E, se obține într-adevăr o dreaptă atît pentru reducerea de patru electroni, cît și pentru cea de doi electroni. Valorile lor sînt cuprinse în tabelul X, iar prezentarea grafică în fig. 2.

Din grafic am calculat coeficientul unghiular al dreptei I și a II-a.

Aplicînd formula de mai sus pentru treapta de reducere cu 4 electroni, am obținut $\alpha_I = 0{,}15$, iar pentru treapta cu reducere de doi electroni $\alpha_{II} = 0{,}174$. Din valorile coeficienților de reversibilitate α_I și α_{II} se observă că ele sînt destul de îndepărtate de unitate, ceea ce arată că cele două reacții de reducere nu sînt reversibile.

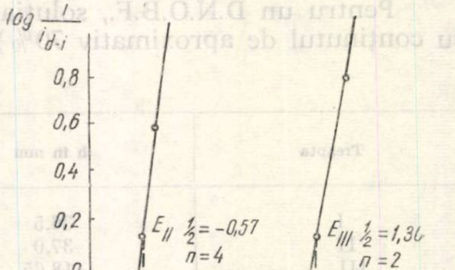


Fig. 2

3. Din studiul jumătăților de treaptă și a deplasării valorii lor cu pH, se desprind două concluzii :

a) pozițiile jumătăților de treaptă nu sînt influențate practic de radicalii metil și butil secundar ;

b) reprezentînd grafic deplasarea $E^{1}/_{2}$ a D.N.O.F. față de pH se obțin curbele din fig. 3.

Din panta curbelor se observă că viteza cea mai mare de deplasare o are treapta a II-a. Din cauză că treapta a II-a are o viteză de deplasare

a $E_{1/2}$ mai mare în domeniul bazic decît în cel acid, iar treapta a III-a tocmai invers, treapta a II-a depășește la pH = 11 treapta a III-a inițială.

Modul de lucru. Substanțele etalon folosite pentru studiu au fost de mai multe ori recristalizate. D.N.O.F. P.T. = 114°—15° D.N.O.C. P.T. = 85,8° ; D.N.O.B.F. P.T. = 42° corespund datelor din literatură.

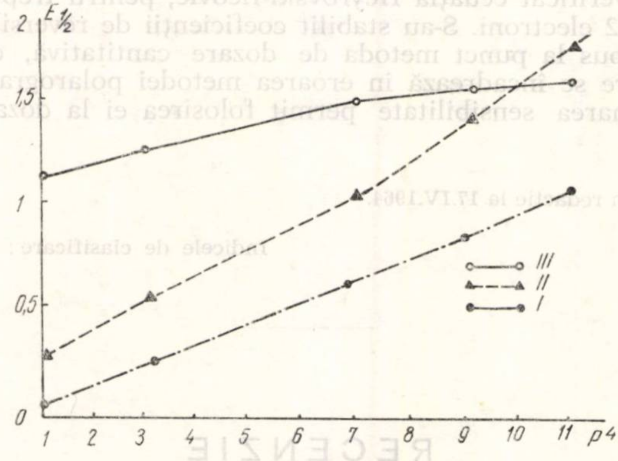


Fig. 3

Soluția tampon pentru domeniul acid a fost citrat de sodiu + acid clorhidric 0,1 n, pentru domeniul neutru soluție tampon fosfat de potasiu secundar și primar, iar pentru domeniul bazic citrat de sodiu + hidroxid de sodiu 0,1 n.

Ca electrolit de bază am întrebuințat o soluție de clorură de potasiu 1%. Substanțele de cercetat au fost dizolvate în alcool (0,1 g la 100 ml).

Ca substanță tensioactivă am întrebuințat soluție apoasă 1% de gelatină.

Am lucrat la o tensiune de 3,6 V, sensibilitatea galvanometrului de 1/300 și 1/500, viteza de picurare 1 p/3 secunde.

Tabelul X

Treapta	E în V	i față de i rezidual	i_d	log. $\frac{i}{i_d - i}$
4 electroni	0,465 5	1,5	14 față de i rezidual = 17	1,079 18
	0,541 5	4,5		1,675 49
	0,589	8		0,124 94
	0,665	11		0,564 27
electroni	1,216	2	7 față de i rezidual = 34	1,602 66
	1,32	4		0,124 94
	1,425	6		0,778 15

Concluzii

1. S-a studiat variaţia potenţialului jumătăţii treptelor substanţelor I, II şi III, în funcţie de pH, stabilindu-se pH optim pentru determinarea cantitativă.

2. S-a verificat ecuaţia Heyrovski-Ilcovič, pentru treptele de reducere de 4 şi 2 electroni. S-au stabilit coeficienţii de reversibilitate.

3. S-a pus la punct metoda de dozare cantitativă, cu o eroare de ±1%, care se încadrează în eroarea metodei polarografice. Această precizie şi marea sensibilitate permit folosirea ei la dozarea produşilor bruţi.

Articol intrat în redacţie la 17.IV.1964.

Indicele de clasificare : 615.778.1—015.3

RECENZIE

MEDICAMENTA (MEDICAMENTE)

Ed. Cooperativa Farmaceutica, Milano, 1964, 2 vol., 2116 p.

Este a şasea ediţie a unei lucrări binecunoscute care s-a bucurat de o bună apreciere în Italia şi străinătate.

Cele două volume cuprind numeroase materiale informative care servesc la o consultare operativă ca şi unui studiu mai aprofundat în diferite domenii ale ştiinţelor farmaceutice.

Întîiul volum cuprinde : tehnica farmaceutică 500 p., Organoterapie 100 p., Seruri şi vaccinuri circa 200 p., Noţiuni de terapie cu mijloace fizice 90 p., Noţiuni despre terapia cu radiaţii şi izotopi radioactivi 80 p., Despre alimentaţie şi dietetică 140 p.

Al doilea volum cuprinde Produse dietetice 40 p., Ape minerale 100 p., Ajutor de urgenţă 200 p., Dezinfectanţi 75 p., Chimie analitică 125 p., Control biologic 100 p., Farmacia veterinară 85 p. şi Legislaţie sanitară 120 p.

Lucrarea va fi completată prin 3 volume care vor cuprinde un dicţionar al substanţelor medicamentoase şi a căror apariţie a fost anunţată.

Alcătuit de un număr apreciabil de specialişti materialul este dezvoltat pe baza descoperirilor recente şi prezentat într-o formă clară, uşor accesibilă.

M. Augustin

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Determinarea cantitativă a unui spasmolitic din clasa compuşilor cu amoniu cuaternar

Irina Ionescu-Solomon, T. Constantinescu

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Pentru prepararea unor forme farmaceutice cu acţiune spasmolitică sînt utilizaţi diferiţi derivaţi cu amoniu cuaternar. În această clasă se încadrează şi bromura esterului metildietilaminoetilic al acidului ciclohexil mandelic, a cărui acţiune terapeutică a fost studiată.

În literatura de specialitate sînt menţionate foarte puţine date legate de proprietăţile fizico-chimice ale acestui produs.

Deoarece la controlul lui fizico-chimic, precum şi a formelor farmaceutice ce-l conţin, se impune şi determinarea cantitativă, am studiat posibilităţile de dozare.

În studiile efectuate am căutat ca metoda pentru determinarea cantitativă să fie specifică bazei ($C_{21}H_{34}NO_3$) şi în acelaşi timp să fie simplă şi uşor de reprodus (mai ales în cazul formelor farmaceutice).

I. *Dozarea esterului dietilaminoetilic al acidului ciclohexilmandelic* ($C_{21}H_{34}Br.NO_3$).

Cercetările le-am efectuat pe un produs $C_{21}H_{23}$ $NO_3Br.$, R.F.S.I. (Pliva), care a prezentat următoarele constante fizico-chimice : pulbere cristalină albă, fără miros, solubil în apă, alcool, cloroform ; punctul de topire a fost de 191°, soluţia apoasă a avut reacţie neutră la turnesol.

Produsul ($C_{21}H_{34}Br.NO_3$) poate fi dozat în mediu apos gravimetric sau volumetric. La baza acestor determinări stă proprietatea derivaţilor de amoniu cuaternar de a disocia în soluţie apoasă în ioni. Aceşti ioni pot fi puşi în evidenţă prin diferite reacţii calitative. O parte din aceste reacţii se pretează pentru determinări cantitative, prin metode care, în general, sînt cunoscute : precipitarea cu heteropoliacizi în prezenţă de acid clorhidric şi clorură de bariu ; precipitare cu fericianură de potasiu cu bicromat de potasiu ; titrări în mediu bifazic, care au la bază „reacţiile antagoniste" dintre derivaţi cu sarcină electrică opusă ; titrări complexometrice cu [Cd I_4] K_2 sau [Bi I_4] K ; titrarea halogenului cu soluţie de azotat de argint ; determinări cu ajutorul schimbătorilor de ioni sau a coloanelor de anioniţi ; determinări colorimetrice.

În general, metodele menţionate mai sus necesită operaţii ce fac ca ele să fie laborioase, mai ales atunci cînd este nevoie să se dozeze principiul activ dintr-o formă farmaceutică. Menţionăm, de asemenea, că

metoda volumetrică pentru determinarea halogenului cu o soluţie titrată de azotat de argint nu este specifică bazei.

Se ştie că halogenurile de amoniu cuaternar (în stare pură) sînt în general neutre, din care cauză nu pot fi titrate direct. Totuşi, în dizolvanţi neapoşi, aceste substanţe după blocarea halogenului capătă un net caracter bazic, care poate fi pus în evidenţă cu un acid. Acest principiu de altfel a fost şi este mult abordat astăzi de diferiţi specialişti, din nevoia de a găsi metode rapide şi specifice pentru determinarea cantitativă a unor produse.

În acest sens am efectuat cercetări cu produsul $C_{21}H_{34}$ Br.NO_3.

Principiul metodei aplicate a fost titrarea bazicităţii acetatului de amoniu cuaternar, rezultat din blocarea bromului cu acetat mercuric :

$$2\left[R_2-\overset{R_1}{\underset{R_3}{N}}-R\right]^+ \overset{-}{Br} + Hg\,[CH_3\,COO]_2 \longrightarrow 2\left[R_2-\overset{R_1}{\underset{R_3}{N}}-R_4\right] CH_3COO^- + HgBr_2$$

Au fost încercaţi mai mulţi indicatori. Roşul de metil, galbenul de metanil şi albastrul de timol, au fost cei care au dat rezultate optime. În studiile noastre am folosit însă numai roşul de metil şi galbenul de metanil.

Tehnica de lucru

Se cîntăreşte exact o cantitate de 0,40—0,45 g substanţă şi se dizolvă într-un amestec de 25 ml cloroform şi 5 ml acetat mercuric soluţie 6% (amestec neutralizat în prealabil cu $HClO_4$, 0,1 N la indicatorul folosit) şi se titrează cu $HClO_4$ 0,1N în dioxan, pînă la virajul indicatorului.

Roşul de metil (soluţie cloroformică 0,1%) : de la galben-portocaliu la roşu-violet.

Galbenul de metanil (soluţie cloroformică 0,1%) : de la galben la roşu-violet.

Au fost efectuate cîte 6 determinări pentru fiecare din cei doi indicatori. Rezultatele obţinute sînt menţionate în tabelul I.

Tabelul I

Indicator roşu de metil *Calcul statistic*	*Indicator galben de metanil* *Calcul statistic*
$A = M \pm Sm.t\alpha$ $M = 99{,}63$; $Sm = 0{,}077$ $t\alpha = 2{,}57$ ($pt\alpha = 0{,}95$)	$A = M \pm Sm.t\alpha$ $M = 99{,}51$; $Sm = 0{,}077$ $t\alpha = 2{,}57$ ($pt\alpha = 0{,}95$)
Rezultate	*Rezultate*
99,63 ± 0,19 g la sută $C_{21}H_{34}$ Br.NO_3	99,51 ± 0,21 g la sută $C_{21}H_{34}$Br.NO_3

1 ml $HClO_4$ 0,1 N corespunde la 0,042 841 g $C_{21}H_{34}$Br.NO_3 (gm. = = 428,41).

II. *Dozarea principiului activ ($C_{21}H_{34}Br.NO_3$) din comprimatele Helkamon.*

Diferitele forme farmaceutice care conţin $C_{21}H_{34}Br.NO_3$ ca principiu activ sînt prezentate sub diferite denumiri : antrenyl (Ciba-Elveţia), helkamon-(Pliva + R.F.G.I.).

Am efectuat cercetări cu un produs-mostră (Helkamon). Produsul trebuie să conţină, conform prospectului, 5 mg $C_{21}H_{34}Br.NO_3$ pe comprimat.

De la bun început se observă că o serie de determinări cantitative în mediul apos, care se pretează pentru $C_{21}H_{34}Br.NO_3$ substanţă, nu mai pot fi aplicate şi în cazul comprimatelor helkamon, deoarece cantitatea prea mică din principiul activ, precum şi excipienţii prezenţi ar complica şi mai mult aceste metode. De aceea, am studiat posibilitatea de dozare în mediul neapos a $C_{21}H_{34}Br.NO_3$ din aceste comprimate, aplicînd principiul şi metoda utilizată în cazul substanţei. Rezultatele obţinute au fost bune, prezenţa excipienţilor din comprimat neafectîndu-le.

Ţinînd cont că un comprimat conţine 5 mg $C_{21}H_{34}Br.NO_3$ am luat în lucru 5—6 comprimate, adică 0,025—0,030 g $C_{21}H_{34}Br.NO_3$, ca soluţie titrată am utilizat $HClO_4$ 0,005 N în dioxan.

Tehnica de lucru

Se cîntăreşte exact pulberea obţinută prin mojararea a 5—6 comprimate şi se dizolvă într-un amestec format din : 20 ml cloroform şi 2,5 ml acetat mercuric 6% (amestecul a fost în prealabil neutralizat cu $HClO_4$ 0,005 N, folosind 0,5—1 ml soluţie 0,1 la sută indicator în cloroform). Se titrează apoi cu $HClO_4$ 0,005 N în dioxan pînă la virajul indicatorului.

Roşul de metil (soluţie cloroformică 0,1 %) : de la galben-portocaliu la roşu-violet.

Galben de metanil (soluţie cloroformică 0,1 %) : de la galben la roşu-violet.

1 ml $HClO_4$ 0,005N corespunde la 0,002 142 g $C_{21}H_{34}Br.NO_3$ (g.m. = = 428,41).

Greutatea medie a unui comprimat a fost de 0,120 6 g, rezultatele obţinute fiind : 5,038 mg/comprimat în cazul cînd am folosit ca indicator roşul de metil şi 4,920 mg cînd am folosit ca indicator galbenul de metanil.

Concluzii

În urma studiului efectuat asupra unui derivat cu amoniu cuaternar, cu acţiune terapeutică spasmolitică bromura (esterului metil dietilaminoetilic al acidului ciclohexil mandelic : $C_{21}H_{34}Br.NO_3$) au fost cer-

cetate condiţiile optime pentru dozarea lui atît ca substanţă, cît şi din forme farmaceutice (comprimate a 5 mg $C_{21}H_{34}Br.NO_3$).

Au fost stabilite condiţiile optime pentru titrarea în mediul neapos a bazicităţii acetatului de amoniu cuaternar, rezultat în urma blocării halogenului cu acetat mercuric. Ca solvent s-a folosit cloroformul, iar ca soluţie titrată $HClO_4$ 0,1 N în dioxan (pentru substanţă) şi $HClO_4$ 0,005 N în dioxan (pentru comprimate). Au fost studiaţi 2 indicatori, roşul de metil şi galbenul de metanil.

Metoda propusă este simplă, rapidă şi specifică, putînd fi aplicată cu succes şi în cazul formelor farmaceutice.

Articol intrat în redacţie la 11.IV.1964.

Indicele de clasificare : 615.782:615.711.4.

RECENZIE

PRECIS DE PHARMACODYNAMIE

G. Valette, Ed. Masson, Paris, 1964, p. 596

A apărut a doua ediţie a manualului de Farmacodinamie de prof. G. Valette decanul Facultăţii de Farmacie din Paris. Materialul a fost îmbogăţit cu capitole noi.

Prima parte cuprinde farmacodinamia generală care se ocupă de absorbţie, metabolism, modalităţile de acţiune a medicamentelor, relaţii între structura chimică şi activitatea farmacodinamică.

Farmacodinamia specială formează cea de-a doua parte a lucrării care este împărţită în 12 capitole care la rîndul lor sînt împărţite în subcapitole care tratează despre anumite medicamente sau grupe de medicamente care au acţiune specifică.

Fiecare capitol are o prezentare sistematică şi clară. Se reamintesc proprietăţile chimice mai importante după care se trece la studiul mecanismului de acţiune, influenţa asupra diferitelor aparate, indicaţii terapeutice, şi modul de întrebuinţare.

Progresele farmacodinamiei sînt semnalate cu cea mai mare atenţie şi cu discernămînt iar la fiecare capitol este prezentată o bibliografie largă la zi. Conţinutul, forma de prezentare a materialului şi condiţiile grafice deosebite fac ca lectura lucrării să fie desebit de instructivă, interesantă şi plăcută. Farmaciştii, medicii şi studenţii găsesc date preţioase pentru activitatea tehnico-profesională de cercetare.

M. Augustin

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Reorganizarea locului de muncă la receptură, în vederea creşterii productivităţii muncii şi a calităţii medicamentului

C. Ionescu, Cornelia Dincă, Mariana Bobincă, Farmacia nr. 1, Bucureşti

(REZUMAT)

Practica ne-a dovedit că metoda recepturii generale, folosită în activitatea Farmaciei nr. 1, Bucureşti, are serioase lacune :

1. Această metodă s-a dovedit că nu dă rezultatele cele mai bune şi că nu este aptă pentru aplicarea în mod practic a cerinţelor de creştere atît a productivităţii muncii, cît şi a calităţii medicamentului.

2. Necesită un nomenclator mult prea complicat.

3. Obligă pe farmacist să depună un surplus de efort, obosindu-l inutil.

4. Este un sistem depăşit, care împiedică folosirea unei tehnici avansate în lucrul la receptură.

Pentru aceste motive ne-am propus să reorganizăm munca la receptură. Este uşor de înţeles că dacă vom căuta să reducem în mod raţional la minimum necesar deplasările în timpul lucrului, vom putea efectua în timp mai scurt, reţetele pe care le avem de executat, totodată vom elimina pe cît este posibil oboseala. În acest sens, socotim că lucrul la receptură stînd pe scaun este nu numai o necesitate impusă de grija faţă de om, ci şi de ordin tehnic.

În organizarea muncii la receptură trebuie să mai urmărim şi un alt fapt. Este necesar ca pe spaţiul pe care-l avem la dispoziţie să căutăm a aşeza vasele care conţin substanţele cel mai frecvent folosite. Pentru a se putea trece la o folosire raţională a spaţiului de la receptură este necesar ca ele să fie organizate pe forme farmaceutice. Este uşor de înţeles că organizarea pe forme farmaceutice necesită un nomenclator mai redus pentru fiecare receptură, decît atunci cînd la fiecare loc de muncă se execută receptura generală. Chiar şi în cazul aparaturii şi ustensilelor necesare pentru prepararea formelor farmaceutice, vom putea realiza economii de spaţiu dacă vom organiza munca pe forme farmaceutice.

Pentru realizarea practică a celor arătate mai sus ne-am propus să stabilim următoarele elemente :

1. frecvenţa în procente a fiecărei forme farmaceutice ;

2. cantitățile și frecvența folosirii substanțelor la fiecare formă farmaceutică în vederea stabilirii unui nomenclator.

★

Pentru stabilirea procentelor fiecărei forme farmaceutice am analizat un număr de 4 090 Rp. care au rezultat din extragerea tuturor Rp. care s-au executat în zilele de: *6—21—28* ale fiecărei luni, în perioada *21.IX.1962—20.IX.1963.*

Știința statistică obligă ca eșantionul să reprezinte cel puțin 5% din totalul materialului pe care ne propunem să-l analizăm. Pentru ca datele pe care le vom obține să poată reprezenta cît mai fidel realitatea, noi am ales ca eșantion un număr de 4 090 Rp., ceea ce reprezintă 10,41% din totalul Rp. executate în perioada studiată și care s-a ridicat la 39 152 Rp.

Analizînd eșantionul din punctul de vedere al numărului de zile extrase, ajungem la o proporție de 10%, ceea ce înseamnă că am respectat prevederile statisticii și din acest punct de vedere, deoarece avem un procent dublu față de cel obligatoriu.

Eșantionul a fost ales în așa fel încît să reprezinte toate caracteristicile activității perioadei pe care ne-am propus să o studiem. Ne-am fixat asupra următoarelor zile ale fiecărei luni 6—21—28.

Care sînt caracteristicile la care ne referim?

I. Farmacia noastră primește cele două comenzi lunare în zilele de 2 pînă la 5 și 18 pînă la 20. Am ales deci zilele de 6 și 21 ale fiecărei luni, pentru că în aceste zile recepturile sînt aprovizionate cu toate substanțele existente în depozitul O.F.C. Ziua de 28 a lunii corespunde perioadei care precedă aprovizionările și cînd o parte din unele droguri, care ni se distribuie pe bază de baremuri, uneori lipseau de la receptură.

II. Un alt criteriu care a stat în atenția noastră a fost acela de a cuprinde în eșantion perioadele care marchează trecerile de la un anotimp la altul, deoarece în aceste perioade apar unele forme farmaceutice în cantități mai mari decît în mod obișnuit și dacă nu ar fi fost aleasă această dată ar fi existat posibilitatea unor erori, mai ales din punctul de vedere al ritmicității.

III. Ne-am orientat în alegerea zilelor eșantion și la posibilitatea cuprinderii cîte unei zile din fiecare decadă.

Din cercetările întreprinse s-au desprins următoarele:

1. Metoda „eșantionului", folosită de noi pentru analiza activității la receptură, este o metodă care simplifică în proporție de 90% volumul de muncă, atunci cînd este vorba de studiat rețete al căror număr se ridică la ordinul zecilor de mii. Faptul acesta se constată din procentele foarte apropiate pe care le-am obținut la centralizarea rezultatelor pe cele trei grupe, atît la eșantionul de 4 090 Rp., cît și la cel de 1 000 Rp. La grupa a treia rezultatele sînt aproape egale: 68,46% la primul eșantion și 68,90% la cel de al doilea.

2. Grupa a treia, formată din soluțiile de uz intern și extern, din pulberile divizate pentru uz intern și din unguente, cuprinde mai mult de 2 treimi din întreaga activitate a recepturii.

Grupele I şi a II-a, cu toate că includ majoritatea covîrşitoare a formelor farmaceutice, zece la număr faţă de cele patru de la grupa a III-a, reprezintă mai puţin de 1/3 din activitatea recepturii.

3. Dacă din grupa a III-a vom elimina unguentele şi pulberile compuse divizate pentru uz intern şi vom introduce infuziile, decocturile, soluţiile injectabile şi colirele, vom obţine o grupă care în procente ar reprezenta 46,90 din numărul total al Rp. care s-au executat într-un an în unitatea noastră astfel :

	22,30%	— Soluţii uz extern
	10,00%	— Colire
	1,80%	— Soluţii injectabile
	10,80%	— Soluţii uz intern
	1,00%	— Infuzii
	1,00%	— Decocturi
Total	46,80%	

În restul de 53,10% au rămas următoarele forme farmaceutice :

	0,20%	— Bujiuri
	0,80%	— Supozitoare
	5,70%	— Globule
	3,20%	— Pilule
	1,50%	— Pulberi nedivizate extern
	5,90%	— Pulberi nedivizate intern
	17,30%	— Pulberi compuse divizate intern
	18,50%	— Unguente
Total	53,10%	

Pentru a nu neglija însă şi principiul pe baza căruia medicamentele sînt clasificate în interne şi externe, am încercat posibilitatea următoarei repartizări a formelor farmaceutice :

1. Forme lichide destinate uzului intern.
2. Forme lichide destinate uzului extern.
3. Forme solide destinate uzului intern.
4. Forme solide destinate uzului extern.

Această repartizare este posibilă de organizat în farmacia noastră, deoarece :

1) există 2 recepturi cu 4 locuri de muncă ;
2) sînt cadre suficiente de farmacişti cu care să încadrăm fiecare loc de muncă.

Organizarea activităţii în camera de receptură pe grupe de forme farmaceutice lichide şi solide permite regruparea tuturor ustensilelor şi ambalajelor necesare la mesele de lucru. Acest avantaj are o mare importanţă practică ; dacă am organiza activitatea pe principiul intern-extern, ar rezulta, pe lîngă diferenţele de volum constatate pe baza datelor şi o repartiţie nejudicioasă a ustensilelor şi ambalajelor la fiecare masă de lucru, ceea ce ar face ca fiecare receptură să apară sub aspectul unei recepturi generale, încărcată şi aglomerată. În plus, la repartizarea noastră de lichide-solide obţinem : o economie de veselă ; de aparatură ; de ambalaje ; de spaţiu ; de deplasări inutile ; reducerea timpului necesar pentru efectuarea fiecărei forme farmaceutice.

Toate aceste considerente duc la o creştere a productivităţii şi calităţii muncii.

*

În partea a doua a lucrării s-au urmărit cantităţile şi frecvenţa folosirii substanţelor pentru fiecare formă farmaceutică în vederea stabilirii nomenclatoarelor, bazaţi pe materialul pe care l-am prezentat în prima parte a lucrării.

Studiul pe care l-am întreprins ne-a dat posibilitatea să ne orientăm nu numai în fixarea necesarului de aparatură şi ustensile necesare desfăşurării în bune condiţii a activităţii la receptură ci chiar şi la obţinerea unor date orientative utile pentru fixarea necesarului de substanţe şi ambalaje în vederea efectuării comenzilor. Procedeul este simplu. Pe baza numărului de Rp. care se execută în timp de o lună în farmacie, stabilim coeficienţi de necesar, luînd ca bază necesarul stabilit la eşantionul de 1 000 Rp.

Indicele de clasificare : 615.14.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 2, anul 1965

Variabilitatea conţinutului în acid ascorbic la unele specii de conifere din R. P. R.

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilescu, Rodica Albinescu
Lucrare efectuată în Institutul pentru Controlul de Stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Prezenţa acidului ascorbic în frunzele, fructele sau în diferitele organe de rezervă ale unor plante au format obiectul numeroaselor cercetări care au fost extinse imediat după izolarea şi stabilirea structurii chimice a acestei vitamine.

După cum arată Deviatnin (4) şi F. Berger (1), frunzele de conifere erau întrebuinţate, încă din vechime, ca un bun remediu antiscorbutic. Ninei Sepilovskaia (9) îi revine meritul de a fi precizat pe bază de cercetări de laborator, în anul 1935, existenţa vitaminei C în frunzele de brad.

Lucrările ulterioare ale cercetătorilor japonezi Kesami-Wakin şi Toshiko Takeshita (6) (1943) şi în special ale cercetătorilor sovietici Ignatiev (5) (1946), Deviatnin (4) (1948), Rojkev (8) şi alţii au confirmat prezenţa acidului ascorbic şi în frunzele altor specii de conifere. Aceste lucrări au demonstrat că variabilitatea conţinutului în vitamina C al frunzelor de conifere este în funcţie de regiune, altitudine, anotimp şi specie. Cercetările lui D. Parvis (7) (1952) au demonstrat că, pe lîngă aceşti factori, vitamina C variază în frunzele de conifere şi în funcţie de expoziţia terenului, probele recoltate de pe versantele sudice fiind mai bogate decît cele de pe versantele nordice.

De asemenea, cercetătorii sovietici au arătat că frunzele de conifere, datorită conţinutului lor ridicat în vitamina C, β-caroten (vitamina A), riboflavină (vitamina B), tocoferol (vitamina E), vitamina K, precum şi alte vitamine, formează o materie primă superioară pentru prepararea unor concentrate vitaminate (13).

Datorită acestui fapt, din frunzele de conifere, în unele ţări, se obţin astăzi concentrate polivitaminate, în care predomină acidul ascorbic (în proporţie de 1 500—2 000 mg%). Aceste concentrate folosite în scop profilactic în perioada de iarnă sînt foarte utile populaţiei, în special din regiunile muntoase, unde iernile sînt mai lungi şi sursele de vitamina C mai reduse.

Pe lîngă aceasta, după cum au demonstrat cercetările lui Brentis (2), cetina de pin, molid sau ienupăr, amestecată în furaje zilnic, în proporţie de 0,2 kg/100 kilocorp/animal, influenţează favorabil dezvol-

tarea ovinelor şi porcinelor. Întrebuinţarea frunzelor de conifere în amestecul de furaje în perioada de iarnă contribuie la acumularea acidului ascorbic în diferite organe şi la creşterea vitaminei A în ficat.

Tot pentru uzul veterinar, după cum arată N. A. Sevastianova (10), infuzia sau extractul hidroalcoolic de ace de pin dă rezultate bune în

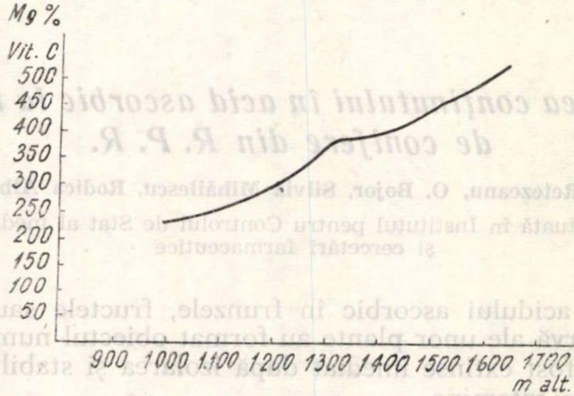


Fig. 1. — Variabilitatea conţinutului în vitamina C la frunzele de *Picea excelsa*, în funcţie de altitudine.

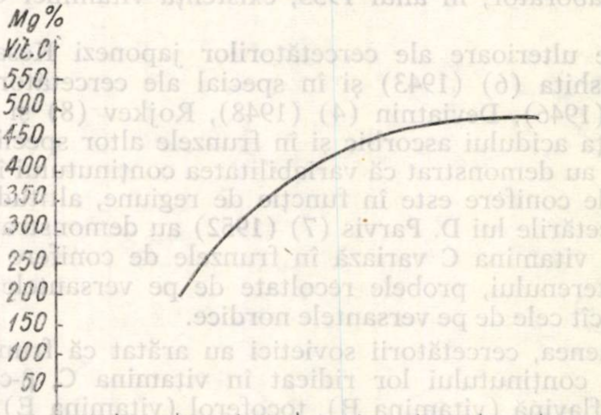


Fig. 2. — Variabilitatea conţinutului în vitamina C la frunzele de *Abies alba*, în funcţie de altitudine.

profilaxia sau în tratamentul unor afecţiuni gastrointestinale la viţeii nou-născuţi.

În ţara noastră, din cunoştinţele ce le avem, nu s-au efectuat cercetări amănunţite cu privire la conţinutul în vitamina C al frunzelor de conifere ce cresc la noi.

Datorită importanței pe care o prezintă valorificarea frunzelor de conifere în scop profilactic sau terapeutic, atît în medicina umană, cît și în uzul veterinar, ne-am propus să întreprindem un studiu sistematizat în legătură cu stabilirea conținutului în acid ascorbic a unor specii de conifere din țara noastră. Acest studiu a izvorît și din dorința de a valorifica, și sub acest aspect, una din principalele resurse naturale vegetale din țara noastră, considerate ca deșeuri din exploatările forestiere.

Cercetările noastre au fost întreprinse între anii 1961 și 1963 și au avut ca scop stabilirea variabilității conținutului în acid ascorbic, în funcție de specie, de perioada de recoltare, de regiune, de altitudine, de păstrare a materialului recoltat și în funcție de vîrsta arborilor. Metodica de lucru pe teren, precum și tehnica de analiză utilizată în cercetările pentru determinarea vitaminei C au fost descrise de unii dintre noi într-o lucrare anterioară (14).

Determinînd conținutul în acid ascorbic la 15 specii diferite de conifere, recoltate aproape în aceeași perioadă a anului, provenite din munții Bucegi sau din Grădina botanică din București (tabelul I), constatăm că specia cea mai bogată în vitamina C este *Abies alba,* cu un conținut de 804 mg%, raportat la produsul fără umiditate. Din datele tabelului I se constată că variabilitatea conținutului în vitamina C la această specie în perioada de iarnă și primăvară este destul de mare, oscilînd între 446 și 804 mg%.

Tot din acest tabel mai rezultă că frunzele de *Juniperus communis,* recoltate de pe un exemplar cultivat în Grădina botanică din București, au un conținut surprinzător de mare în vitamina C și anume : 800 mg% vitamina C în luna decembrie și 680 mg% în luna februarie. Cantități însemnate de acid ascorbic conțin și speciile *Pinus montana, Picea excelsa* și *Taxus baccata.* Cantitatea minimă identificată pînă acum în mai multe probe a fost în specia *Thuya orientalis.*

Pentru a stabili o corelație între variabilitatea acidului ascorbic în frunzele diferitelor specii de conifere în funcție de altitudine, am luat în studiu două specii *Abies alba* și *Picea excelsa,* specii care cresc în flora spontană a țării noastre și în limite mai mari de altitudine. În stabilirea acestui factor, nu am luat în considerare speciile cultivate în scop ornamental la altitudini sub 800 m. Probele pentru analiză au fost recoltate de pe arbori de aceeași vîrstă, de pe același versant al munetlui respectiv și în aceeași zi. Datele obținute sînt redate în graficele din fig. 1 și 2.

Din analiza acestor grafice, se constată că, atît la *Picea excelsa,* cît și la *Abies alba,* conținutul frunzelor în vitamina C crește în funcție de altitudine. Ținem să precizăm că exemplarele speciilor studiate de noi de pe același versant erau de aceeași vîrstă și erau la fel de bine dezvoltate pînă la altitudinea de 1 600 m. Probele recoltate de pe indivizii peste această altitudine au avut un conținut mai scăzut în vitamina C, aceasta probabil datorită faptului că cei peste 1600 m altitudine erau mai puțin dezvoltați.

Menționăm că datele obținute cu privire la creșterea conținutului în acid ascorbic în funcție de altitudine sînt în concordanță cu rezultatele obținute de noi în studiul variabilității conținutului în vitamina C din fructele diverselor specii de *Rosa* în funcție de altitudine (11).

Continuînd cercetările noastre asupra variabilității conținutului în acid ascorbic în funcție de anotimp, în vederea stabilirii momentului optim de recoltare, am ridicat probe de pe indivizi marcați, atît din flora spontană, cît și din Grădina botanică din București.

Tabelul I

Specia	Conținut în vitamină C (mg la 100 g) Raportat la produsul fără umiditate	Conținut în vitamină C (mg la 100 g) În produsul proaspăt	Umiditate	Data recoltării	Proveniența
Abies alba	804	470,90	41,43	IV.1962	Munții Bucegi
Abies alba	778	423,54	45,56	XII.1961	Predeal-Cioplea
Abies alba	519	290,32	44,06	I.1962	Sinaia
Abies alba	446	251,49	43,61	XII.1961	Predeal-Cioplea
Abies cephalonica	360	208,40	42,11	XII.1962	Grădina Botanică din București
Abies nordmanniana	380	181,10	52,34	XII.1962	Grădina Botanică din București
Pinus montana	731	399,56	45,34	XII.1961	Munții Bucegi
Pinus montana	568	287,23	49,43	III.1962	Munții Bucegi
Pinus silvestris	430	238,52	44,53	V.1962	Bușteni
Pinus nigra	400	178,28	55,43	XII.1962	Grădina Botanică din București
Pinus strobus	430	180,38	58,05	XII.1962	Grădina Botanică din București
Juniperus communis	800	468,16	41,48	XII.1962	Grădina Botanică din București
Juniperus communis	680	338,23	50,26	II.1963	Grădina Botanică din București
Juniperus sibirica	302	161,96	46,37	IV.1962	Sinaia-Poiana Stînei
Juniperus virginiana	390	180,60	53,69	XII.1962	Grădina botanică din București
Picea excelsa	600	324,00	46,00	I.1963	Peștera Ialomiței
Picea excelsa	662	351,05	46,97	III.1962	Bucegi-Diham
Picea excelsa	650	300,95	53,70	II.1963	Grădina botanică din București
Picea excelsa	620	285,82	53,90	I.1963	Între Cioplea – Susai
Picea orientalis	670	272,08	59,39	II.1963	Grădina botanică din București
Taxus baccata	520	194,06	62,68	I.1963	Grădina botanică din București
Thuya occidentalis	390	180,29	53,77	XII.1962	Grădina botanică din București
Thuya orientalis	200	62,68	68,66	XII.1962	Grădina botanică din București

Rezultatele determinărilor efectuate sînt redate în tabelul II.

Din analiza datelor cuprinse în tabelul II rezultă că conținutul maxim în acid ascorbic al frunzelor celor trei specii studiate se realizează, în general, în perioada de iarnă, fapt semnalat și de alți autori (3, 4, 6, 7). Considerăm că acest fapt are importanță practică din două puncte de vedere : în primul rînd, în perioada de iarnă, în zona temperată, singura sursă naturală existentă în mari cantități este cetina, care poate fi utilizată fie sub formă de extract apos în alimentația omului, fie în amestec de furaje pentru hrana animalelor ; în al doilea rînd, vitamina C se păstrează în produsul recoltat mult mai bine la temperaturi joase, decît în timpul iernii.

Cercetările noastre în această direcție (14) au arătat că în timp de trei luni acidul ascorbic scade prin uscarea materiei prime recoltate pînă la 70%, în cazul în care produsul nu a fost ținut la temperaturi sub 0°. Datorită acestui fapt, recomandăm prepararea concentratelor vitaminate din frunze de conifere iarna, în special acolo unde distanțele de la materia primă la locul de preparare sînt mari.

Tabelul II

Specia	Conținutul în vitamină C (mg la 100 g) Raportat la produsul fără umiditate	În produsul proaspăt	Umiditate	Data recoltării	Proveniența
Abies alba	430	209,10	51,37	I.1963	Grădina botanică din București
Abies alba	550	269,77	50,95	II.1963	Grădina botanică din București
Abies alba	600	301,56	49,74	III.1963	Grădina botanică din București
Abies alba	380	205,47	45,93	IV.1963	Grădina botanică din București
Abies alba	423	218,47	48,35	III.1962	Munții Bucegi
Abies alba	401	197,53	50,74	IV.1962	Munții Bucegi
Abies alba	418	221,08	47,11	V.1962	Munții Bucegi
Abies alba	430	237,06	44,87	X.1962	Munții Bucegi
Abies alba	430	208,85	51,43	XI.1962	Munții Bucegi
Abies alba	446	251,49	43,61	XII.1962	Munții Bucegi
Abies alba	570	260,67	52,48	I.1963	Munții Bucegi
Picea excelsa	469	242,23	48,35	III.1962	Munții Bucegi
Picea excelsa	402	198,34	50,66	IV.1962	Munții Bucegi
Picea excelsa	428	220,59	48,46	V.1962	Munții Bucegi
Picea excelsa	212	98,15	53,60	VIII.1962	Munții Bucegi
Picea excelsa	490	241,66	50,68	XI.1962	Munții Bucegi
Picea excelsa	530	236,57	51,59	I.1963	Munții Bucegi
Picea excelsa	510	227,81	55,33	XII.1962	Grădina botanică din București
Picea excelsa	650	282,62	56,52	I.1963	Grădina botanică din București
Picea excelsa	650	300,95	53,70	II.1963	Grădina botanică din București
Picea excelsa	446	241,99	45,75	IV.1963	Grădina botanică din București
Pinus strobus	430	180,38	58,05	XII.1962	Grădina botanică din București
Pinus strobus	560	241,97	56,79	I.1963	Grădina botanică din București
Pinus strobus	630	270,08	57,13	II.1963	Grădina botanică din București
Pinus strobus	630	272,03	56,82	III.1963	Grădina botanică din București
Pinus strobus	503	272,12	45,90	IV.1963	Grădina botanică din București
Pinus strobus	415	211,69	48,99	V.1963	Grădina botanică din București
Pinus strobus	430	191,44	55,48	VI.1963	Grădina botanică din București

Stabilitatea acidului ascorbic în frunzele de conifere se pare însă că ar fi condiționată și de alți factori. Este posibil ca și în frunzele coniferelor să se găsească o substanță care există și la alte plante bogate în vitamina C, substanță care asigură menținerea acidului ascorbic. Această problemă, însă, va forma obiectul altor cercetări.

Studiind variabilitatea conținutului în acid ascorbic în timp de un an, pe indivizi marcați de la speciile : *Picea excelsa, Juniperus communis, Taxus baccata, Pinus*

strobus şi *Thuya occidentalis* (graficul din fig. 3), am constatat că valorile maxime sînt în lunile cu temperaturi mai scăzute. Datele obţinute de noi concordă cu observaţiile unor cercetători (4, 6, 7).

Unii autori susţin că alt factor care determină, în mică măsură, variabilitatea conţinutului în acid ascorbic în frunzele coniferelor este vîrsta arborilor. În general, autorii au constatat că la speciile: *Abies nordmanniana, Picea orientalis, Picea excelsa* şi *Taxus baccata* probele recoltate de pe exemplare mai tinere aveau un conţinut cu 10—15% mai ridicat în acid ascorbic decît probele recoltate de pe arbori mai vîrstnici. În cercetările noastre, efectuate pe probe recoltate de pe *Pinus strobus* şi *Abies alba*, am constatat că variabilitatea conţinutului în acid ascorbic în funcţie de vîrstă este neînsemnată, în unele cazuri constatîndu-se un raport de egalitate.

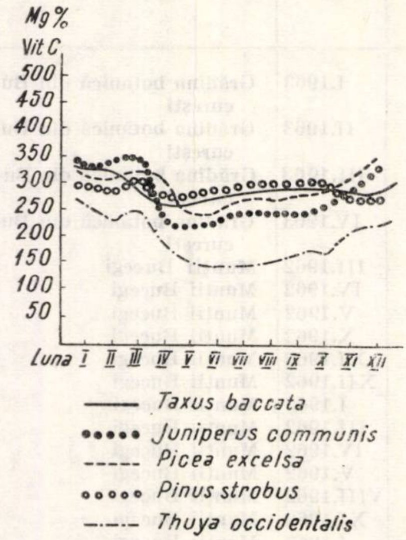


Fig. 3. — Variabilitatea conţinutului în vitamina C la frunzele speciilor: *Picea excelsa, Juniperus communis, Taxus baccata, Pinus strobus* şi *Thuya occidentalis*, în timp de un an.

Concluzii

Din cercetările noastre de pînă acum putem trage următoarele concluzii:

Conţinutul cel mai ridicat în acid ascorbic în frunzele provenind de la 15 specii de conifere recoltate din ţara noastră a fost identificat la speciile: *Abies alba, Pinus montana* şi *Picea excelsa*; considerăm această constatare ca importantă, deoarece rezervele cele mai mari de materie primă provin de la molid, brad şi jneapăn. Cantitatea maximă de acid ascorbic în cadrul speciei este realizată în perioada de iarnă. Conţinutul în acid ascorbic creşte proporţional cu altitudinea la care se dezvoltă specia respectivă.

Vîrsta arborilor nu constituie un factor determinant în ceea ce priveşte variabilitatea conţinutului în vitamina C la speciile de conifere studiate.

BIBLIOGRAFIE

1. BERGER FR. — Handbuch der Drogenkunde, vol. 2, Ed. Wilhelm Mandrich, Viena, 1950, p. 268.
2. BRENTIS K. K. — Cetina de conifere, hrană bogată în vitamine pentru porci şi oi ; traducere I.D.T., catalog nr. VI, 1955.
3. COICIU EVD., RÁCZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1952, p. 468.
4. DEVIATNIN A. V. — Vitaminele, Medghiz, Moscova, 1948, p. 237.
5. IGNATIEV B. D. — Şipovnic i ego isprobzavanie, Novosibirsk, 1946.
6. KESAMI-WAKIN, TOSIHKO TAKESHITA — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1943, vol. 63, p. 149.
7. PARVIS D. — *Chem. Abstr.*, 1955, vol. 49, p. 437.
8. ROJKEV M. I. — Şipovnic vitaminaia kultura, Medghiz, Moscova, 1948.

9. SEPILOVSKAIA N. — Pharm. Zentralh., Drezda, 1935, p. 320.
10. SEVASTIANOVA A. N. — Folosirea infuziei de ace de pin în bolile gastrointestinale ale viţeilor ; traducere I.D.T., catalog nr. VI, 1955.
11. TEITEL A., ZITTI R., BOJOR O. — Speciile din R.P.R. bogate în acid ascorbic, Comunicare făcută la Academia R.P.R., Bucureşti, 1956, vol. VI, nr. 7, p. 941.
12. *** — Flora R.P.R., vol. I, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1952, p. 155.
13. *** — Vitaminaie, resursî i ih ispolzovanie, vol. IV Akad. Nauk. S.S.S.R. (Moscva), 1959.
14. ZITTI R., BOJOR O., RETEZEANU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 1, p. 71.

Articol intrat în redacţie la 21.XII.1963.

Indicele de clasificare : 547.475.2:582.47.

РЕЗЮМЕ

Мария Ретезяну, О. Божор, Сильвия Михэйлеску, Родика Албинеску — ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ХВОЙНЫХ ПОРОД, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В РНР

Авторы исследовали 15 видов дикорастущих и культурных хвойных пород в целях установления вариации содержания аскорбиновой кислоты в листьях в зависимости от вида.

Виды *Abies alba*, *Juniperus communis*, *Pinus montana*, *Picea excelsa* содержат наибольшее количество аскорбиновой кислоты, — в пределах от 446 до 804 мг % — для высушенных препаратов.

Было установлено также, что содержание аскорбиной кислоты в хвое пород *Abies alba* и *Picea excelsa*, растущих на склонах той же горы, возростает пропорционально высоте, а в месяцы с высокой температурой хвоя этих пород содержит максимальное количество аскоробиновой кислоты.

Авторы предлагают ¡использование природных ресурсов аскорбиновой кислоты, содержащихся в хвое этих пород.

RÉSUMÉ

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilesco, Rodica Albinesco, — VARIABILITÉ DE LA TENEUR EN ACIDE ASCORBIQUE DANS CERTAINES ESPÈCES DE CONIFÈRES DE LA R. P. ROUMAINE

Les auteurs ont entrepris l'étude de 15 espèces de conifères de la flore spontané ou de cultures, établissant la variabilité de la teneur en acide ascorbique des feuilles en fonction de l'espèce.

Les espèces Abies alba, Juniperus communis, Pinus montana, et Picca excelsa présentent la teneur la plus élevée en acide ascorbique, étant comprise entre 446 et 804 mg%, rapportée au produit dépourvu d'humidité.

On a également établi que l'acide ascorbique des feuilles de conifères provenant de la Abies alba et Picea excelsa du versant de la même montagne augmente proportionnellement avec l'altitude, et au cours des mois avec des températures élevées, les feuilles de ces conifères contiennent la quantité maximum d'acide ascorbique.

On propose la mise en valeur des ressources naturelles en acide ascorbique des feuilles de conifères.

SUMMARY

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilescu, Rodica Albinescu — VARIABILITY OF ASCORBIC ACID CONTENTS IN SOME SPECIES OF CONIFEROUS TREES IN RUMANIA

The authors have investigated 15 species of conifers from the spontaneous flora and from cultures, and have determined the variations according to the species of the ascorbic acid content of the needles.

The highest ascorbic acid contents were displayed by the species *Abies alba, Juniperus communis, Pinus montana* and *Picea excelsa*. The figures ranged from 446 to 804 mg. per cent., as referred to the dry product.

It could further be shown that the ascorbic acid contents in the needles of *Abies alba* and *Picea excelsa* increased according to the height at which the trees growing on the slope of the same mountain were situated. The highest ascorbic acid amounts were present in the needles of these species during the months with the highest temperatures.

The utilization of the needles of conifers as a natural source of ascorbic acid is suggested.

ZUSAMMENFASSUNG

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilescu, Rodica Albinescu — DIE VERÄNDERLICHKEIT DES ASKORBINSÄUREGEHALTS GEWISSER NADELHOLZGATTUNGEN IN DER RUMÄNISCHEN V. R.

Verff. nahmen 15 Nadelholzgattungen, die wild oder in Pflanzungen wuchsen, in Untersuchung und bestimmten die Veränderlichkeit des Askorbinsäuregehalts der Blätter je nach der Gattung.

Die Gattungen Abies alba, Juniperus communis, Pinus montana und Picea excelsa weisen den höchsten Askorbinsäuregehalt auf, u. zw. zwischen 446 und 804 mg%, bezogen auf das Trockenprodukt.

Ferner wurde festgestellt, daß der Askorbinsäuregehalt der Blätter von Abies excelsa weisen den höchsten Askorbinsäuregehalt auf, u. zw. zwischen 446 und daß die Blätter dieser Koniferen in den heißen Monaten die größte Askorbinsäuremenge enthalten.

Es wird eine Ausnutzung dieser in den Koniferenblättern befindlichen natürlichen Askorbinsäurequellen vorgeschlagen.

Simpozion farmaceutic la Caracal

În ziua de 5 iulie 1964 a avut loc un simpozion farmaceutic în orașul Caracal, organizat de Secția de farmacie a Subfilialei U.S.S.M. Caracal, în colaborare cu Oficiul farmaceutic regional.

Au participat reprezentanți ai organelor de partid și de stat și un mare număr de medici și farmaciști din Caracal, Craiova și alte centre ale Regiunii Oltenia, precum și delegați ai Oficiilor farmaceutice regionale București, Bacău, Brașov și O.F. al Capitalei.

Din partea Facultății de farmacie din București au participat un grup numeros de cadre didactice, în frunte cu tov. decan prof. Gh. Ciogolea.

S-au prezentat următoarele referate :

1. „Asistența cu medicamente în Raionul Caracal după 23 August 1944", farmacist Petru Dimitriu.
2. „Orientări și realizări în domeniul sulfamidelor', conf. V. Zotta.
3. „Date noi în realizarea formelor farmaceutice cu sulfamide", farm. Cl. Brăileanu.
4. „Accidente în tratamentul cu sulfamide" prof. Gh. Niculescu.

Pe marginea referatelor au avut loc discuții, la care au participat un mare număr de medici și farmaciști din asistență.

După ședință, au fost vizitate unitățile farmaceutice din orașul și Raionul Caracal și s-a făcut inaugurarea noului local al farmaciei nr. 49 din comuna Mîrșani.

P. Dimitriu

RECENZII

LIPIDELE BACTERIENE (LES LIPIDES BACTÉRIENS)

Jean Asselineau

Ed. Herman, Paris, 1962

Apărută în colecția Chimia substanțelor naturale îngrijită de Edgar Lederer, lucrarea reprezintă o prezentare documentată în domeniul lipidelor bacteriene, în care R. J. Anderson a făcut descoperiri de bază.

Bacteriile sintetizează lipide din grupa acizilor grași ramificați, glicolipide, peptolipide, peptidoglicolipide, lipopolizaharide iar mecanismul sintezei acestor compuși este de mare interes pentru biochimiști. S-a demonstrat că acțiunea patologică a unora este legată de prezența lipidelor.

Lucrarea cuprinde cinci părți principale : metodele utilizate pentru obținerea bacteriilor, constituenții simpli specifici lipidelor bacteriene, grupe lipidice prezente în lipidele bacteriene, compoziția lipidelor din diferite specii de bacterii, proprietățile biologice ale lipidelor bacteriene.

Materialul cuprinde numeroase mecanisme schematizate sugestiv, care face ca înțelegerea să fie ușoară și lectura atractivă.

Domeniul lipidelor bacteriene este de mare interes pentru chimiști, biochimiști, medici, farmaciști și toți cei care se interesează de importanța majoră pe care o reprezintă bacteriile în natură.

M. Dobrovici

EINFÜHRUNG IN DIE ALLGEMEINE PHARMAKOGNOSIE (INTRODUCERE ÎN FARMACOGNOZIA GENERALĂ)

Otto Moritz

Ediția a 3-a, 422 p., 5 fig. și numeroase tabele și scheme, Ed. Veb Gustav Fischer, Iena, 1962, preț : 39,80 DM

Cartea profesorului Otto Moritz, directorul Institutului pentru farmacognozie de pe lîngă Universitatea din Kiel, a fost concepută în primul rînd pentru a servi instrucției în facultăți. Ediția a 3-a este revizuită și adăugită în raport cu cerințele generate de progresele recente în domeniul farmacologiei și chimiei.

Autorul consideră farmacognozia ca o biologie farmaceutică. El împarte substanțele cu acțiune terapeutică în esențiale și accidentele, și această împărțire va servi și împărțirii cărții în 2 mari capitole principale. La început există o expunere a felului cum trebuie folosită cartea, ca un fel de prospect privind funcționarea unei mașini. Urmează prezentarea pe grupe de acțiune a medicamentelor și substanțelor biologice active în mod similar. După aceea, sînt analizate toate substanțele biologice sau sintetice terapeutice, în sens farmacognostic.

Altă dată, cărțile acestea nu conțineau capitole privind conservările de sînge și plasmă, fracțiunile plasmatice, fermenții, hormonii și altele. Aproape la fiecare pagină sînt inserate numeroase scheme, tabele și, bineînțeles, formule chimice spațiale ale substanțelor respective, necesare pentru a ușura înțelegerea și însușirea materialului prezentat. Există un subcapitol rezervat organismelor vii utilizate în terapeutică. Lucrarea se încheie cu un indice alfabetic al substanțelor biologice studiate și un indice bibliografic.

După cum s-a mai amintit, cartea a fost scrisă în primul rînd pentru studenți, însă este folositoare tuturor celor care în mod direct sau indirect contribuie la utilizarea în practică a medicamentelor.

V. Pîrvu

DOCUMENTARE — TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

EFECTUL TRATAMENTULUI ANTIMICROBIAN DUPĂ F. HELV. VI. ASUPRA CÎTORVA ULEIURI PENTRU INJECȚII PARENTERALE, R. Freudweiler, Pharm. Acta Helv., 1963, nr. 38, p. 596

Viitoarea F. Helvetica va prevedea noțiunea de „tratament antimicrobian" în locul celei de sterilizare, care corespunde mai bine realității microbiologice. Pentru uleiuri se prevede în acest scop încălzirea la 160° timp de 90 de minute sau la 140° timp de 4 ore. Pentru a controla acțiunea acestui tratament asupra uleiurilor diferite, folosite la prepararea soluțiilor injectabile, autorul a determinat constantele acestor uleiuri înainte și după tratament. În primul rînd autorul, cu o schemă sugestivă, arată decalajul care există între temperatura etuvei electrice și timpul pînă cînd uleiul din recipiente atinge aceeași temperatură. În condițiile de încălzire, indicele de peroxid al uleiului scade fără să se observe însă vreo altă modificare; celelalte constante ca: indice de aciditate, indice de iod, proba de rîncezire, după Kreis, rămîn nemodificate față de uleiul neutralizat. Din aceste date rezultă că prin încălzire, în condițiile date, uleiul practic nu se modifică.

N. Stanciu

COMPORTAREA ERITROCITELOR ÎN DIFERITE SISTEME DE DIZOLVANȚI. II. ACȚIUNEA TEMPERATURII ȘI A DIFERITOR SUBSTANȚE ÎN SOLUȚII DE APĂ-GLICERINĂ ȘI APĂ PROPILENGLICOL. D. E. Cadwallader, B. W. Wickliefe, B. L. Smith, J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 927

Comportarea eritrocitelor de om și de iepure în amestecurile de apă-glicerină și apă propilenglicol nu prezintă, în ceea ce privește hemoliza lor, diferențe mari la 25 și 37°. Această comportare arată că glicerina și propilenglicolul nu acționează ca izotonizante propriuzise în soluții, întrucît, indiferent de concentrații, apar hemolize ale eritrocitelor. În prezența clorurii de sodiu, cantitatea necesară pentru izotonizare, se observă și acțiunea hemolizantă puțin crescută la 37° față de aceea stabilită la 25°, totuși, clorura de sodiu evită parțial hemoliza provocată de glicerină și propilenglicol. Același fenomen de evitare, în anumite limite ale hemolizei provocate de aceste două substanțe, se observă și în prezența altor substanțe. Ordinea descrescîndă în care sărurile de sodiu sau potasiu oferă o protecție față de hemoliza provocată de glicerină și propilenglicol este: citrat > tartrat > gluconat > sulfat pentru eritrocitele umane și sulfat > tartrat > citrat pentru eritrocitele de iepure. În prezența clorurii de calciu, în concentrații izotonice, hemoliza se produce cu cantități mai mici de propilenglicol decît cu sărurile monovalente. Pe baza datelor experimentale s-a calculat concentrația izotonică pentru o serie de substanțe, stabilind o valoare mai mare pentru glucoză și zaharoză decît acelea obținute prin determinările fizice. Între 25 și 37° valorile izotonice nu diferă.

N. Stanciu

CERCETĂRI ASUPRA STABILITĂȚII PENICILINEI G SODICE ÎN PREZENȚĂ DE TENSIOACTIVI IONOGENI, GELURI ORGANICE ȘI CONSERVANȚI, E. Ulmman, K. Thoma, G. Zelfel, Pharm. Acta Helv., 1963, nr. 38, p. 577

Stabilitatea redusă a penicilinelor în soluții apoase, suspensii, emulsii și unguente care conțin apă nu este datorită numai prezenței apei, ci și a altor adjuvanți din aceste preparate. Pentru a urmări influența unor astfel de adjuvanți asupra inactivării penicilinei,

autorii au controlat prin metoda difuzimetrică pe agar soluții tamponate de penicilină sodică, în care s-au introdus cantități crescînde de substanțe de controlat. Probele au fost urmărite pînă la cel mult 110 zile, trasîndu-se curbe de inactivare, comparativ cu soluții de penicilină G sodică, în care nu se aflau substanțele de controlat. Din curbele trasate se poate deduce atît timpul de înjumătățire, cît și inactivări mai avansate. Timpul de înjumătățire pentru soluția martor de penicilină este de aproximativ 39 de zile. Substanțele controlate au dus la următoarele timpuri de înjumătățire: acidul dodecildiaminoetilaminobutiric în concentrație de 0,1%—2 zile, iar cu 1% inactivare practic totală într-o zi; clorura de cetilpirimidină duce în concentrații de 0,001 respectiv 0,1% la o inactivare de 50% în 23, respectiv în 4 zile; la fel acționează și alte săruri de amoniu cuaternar experimentate. În prezența clorhidratului de procaină, inactivarea merge aproape paralel cu aceea a penicilinei singure. Sărurile de sodiu ale alcoolilor sulfatați în concentrații de 0,1% antrenează o inactivare scăzută; în prezența ichtiolului 10%, timpul de înjumătățire este sub 15 zile. Guma arabică, metilceluloza, carboximetilceluloza și alginatul de sodiu antrenează chiar în primele 8 zile inactivări de 50%. La fel se observă inactivări în prezența conservanților folosiți în soluții oftalmice, ca acetat fenilmercuric, acid sorbic, fenol, săruri de amoniu cuaternar. Aceste rezultate arată atenția care trebuie dată asocierii penicilinei cu alte substanțe în mediu apos.

N. Stanciu

VARIAȚII ÎN DOZAJUL COMPRIMATELOR, **C. D. Smidt, T. T. Michaels**, J. pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 1183

Lucrarea studiază variația în cantitatea de substanță activă pe comprimate în parte, folosind în acest scop o aparatură automată, comparativ cu variațiile în greutate. Din probele experimentale rezultă că variația cantității de substanță activă în probele unitare a fost foarte mică; variația în greutate a fost normală, între limitele admise; există o corelație între greutatea comprimatelor și cantitatea de substanță activă dozată, chiar în concentrații mici. În același timp rezultă că metodele preconizate în sensul determinării substanțelor active pe probe medii sînt aplicabile și nu este necesară determinarea de probe unitare.

N. Stanciu

APLICAREA ULTRASUNETULUI PENTRU CREȘTEREA RANDAMENTULUI ÎN ALCALOID DIN *DATURA STRAMONIUM*, **A. E. Demaggio, J. A. Lott**, J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 945

În ultimii ani extracția cu ajutorul radiațiilor ultrasonice s-a aplicat la extracția enzimelor, acizilor nucleinici și altor constituenți din diferite țesuturi animale, ca și la prepararea unor soluții extractive din droguri vegetale. Astfel, s-a aplicat ultrasunetul de înaltă frecvență (Mcy 2, 4) la extracția cojii de China, ca și la o frecvență joasă (Kcy 20), fără să se observe modificări în compoziția substanțelor. În multe cazuri s-au observat randamente superioare la extracția cu unde sonore, comparativ cu cele obținute cu ultrasunete. În general, extracția superioară sub acțiunea ultrasunetelor se consideră că rezultă din sfărîmarea celulelor, ca și a fenomenelor de cavitație care au loc, ceea ce reduce timpul de extracție la 15—20 de minute, dacă se lucrează cu 25—450 Kcy.

În această lucrare se urmărește extracția frunzelor de *Datura* cu ultrasunete la o frecvență de 20—40 Kcy. Din datele experimentale rezultă că extracția maximă are loc în primele 30 de minute. Explicația acestui fenomen ar fi că alcaloizii legați în celulă sub formă de săruri, sub acțiunea ultrasunetelor, sînt liberați și difuzează din celulă în dizolvant. Totuși, diferența de randamente în macerare și extracția cu ultrasunete este relativ mică.

N. Stanciu

ULEIUL DE RICIN CA DIZOLVANT LA ADMINISTRAREA PARENTERALĂ A HORMONILOR STEROIZI, **R. R. Huber, C. H. Keysser**, J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 891

Pentru a se obține o acțiune prelungită a unor substanțe, se recurge la aplicarea lor parenterală, fie sub formă de soluții uleioase, fie sub formă de suspensii în apă sau ulei. La prelucra-

rea soluţiilor în ulei survin două inconveniente : pe de o parte resorbţia uleiului este înceată şi uneori duce la reacţii locale, pe de altă parte solubilitatea substanţelor în ulei este destul de redusă, astfel încît pentru solubilizare este necesară adăugarea unor adjuvanţi ca benzoat de benzil, alcool benzilic, lactat de etil, oleat de etil. În acest mod, reacţiile locale produse de ulei se însumează cu cele ale adjuvantului. Solubilizanţii adăugaţi în proporţii de 5—50% au în general o acţiune locală iritantă mult mai accentuată decît uleiul. Din acest motiv, alegerea dizolvantului uleios şi asocierea cu alţi dizolvanţi, în funcţie de substanţa activă, trebuie făcută cu atenţie, spre a evita cît mai mult reacţiile locale.

În această lucrare se controlează comportarea, sub diferie aspecte, a uleiului de ricin ca dizolvant pentru substanţe active, care trebuie aplicate parenteral, comparativ cu uleiul de sesam. În primul rînd solubilitatea unor substanţe este în general mai mare în uleiul de ricin. Astfel, unii steroli (testosteronă, progesteronă, valerianat de estradiol) se dizolvă în uleiul de ricin în cantităţi cu peste 100% mai mari decît în uleiul de sesam.

În ceea ce priveşte acţiunea iritantă locală, determinată pe animal la aplicarea intramusculară, uleiul de ricin (asociat cu 2% benzoat de benzil) practic nu prezintă o leziune care se poate măsura, pe cînd uleiul de sesam în aceleaşi condiţii dă o leziune de 61 mm^2. Desigur, în prezenţă de benzoat de benzil sau alcool benzilic, în cantităţi mai mari de pînă la 50% şi uleiul de ricin dă astfel de leziuni. Resorbţia locală în muşchi după 3 zile, pentru uleiul de ricin, este de 80—90%, pe cînd pentru uleiul de sesam de circa 70%. Pe baza acestor rezultate s-au preparat soluţii de steroli în ulei de ricin alături de alţi solubilizanţi şi s-au experimentat clinic. Datele obţinute arată că uleiul de ricin se pretează mai bine ca dizolvant pentru soluţiile injectabile uleioase decît uleiul de sesam.

N. Stanciu

RELAŢIA DINTRE PH ŞI ACTIVITATEA CONSERVANTĂ. II. MEDII NEUTRE ŞI ALCALINE, **B. Wickliffe, D. N. Entrekin,** J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 769

Gradul de disociere şi pH au o influenţă remarcabilă asupra acţiunii fizice şi chimice a conservanţilor, în sensul de a evita înmulţirea microorganismelor. Aciditatea şi alcalinitatea mediului sînt factori importanţi pentru alegerea conservanţilor farmaceutici, întrucît acţiunea conservanţilor este aproape caracteristică în anumite limite de pH şi diferă la fiecare conservant sau clase de conservanţi în parte. Aşa, de exemplu, derivaţii din grupa esterilor acidului p-hidroxibenzoic sînt puţin activi în mediu alcalin. În medii acide la pH 2,0 şi alcaline la pH 9,0 dezvoltarea microorganismelor este mult inhibată.

Autorii cercetează microbiologic o serie de conservanţi din diferite clase, lucrînd în medii tamponate la pH 7,0—10,0, stabilind pe microorganisme selecţionate o ineficacitate la unii conservanţi experimentaţi, anume la acidul cinamic şi derivaţii săi, amide ale bromatului, dicloroacetaldehide, acid sorbic, dehidroacetat de sodiu ; o acţiune conservantă redusă la paraben şi salicilamidă. Cetramida, clorofenazina, esterii acidului vanilic, hexilrezorcinolul, hexaclorofenul şi alcoolul fenilic au o acţiune conservantă bună.

N. Stanciu

ACŢIUNEA EMULGATOARE A UNOR TENSIOACTIVI IONICI ÎNTR-UN SISTEM NEAPOS NEMISCIBIL, **J. D. McMahon, R. D. Hamill, R. V. Petersen,** J. pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 1 163

În ultimii ani s-au descoperit şi experimentat numeroşi tensioactivi care şi-au găsit noi şi variate aplicaţii. Substanţele tensioactive au proprietăţi de emulgatori, umectare, spumificare, antispumificare, dispersare, solubilizare, detergenţi etc. Toate aceste proprietăţi sînt legate de acţiunea tensioactivă, în sensul că reduc tensiunea interfacială între lichid şi faza a doua şi rezultă din caracterul lor polar. În schimb, sînt puţine studii în legătură cu sisteme binare nemiscibile, neapoase cum ar fi glicerina-ulei. Deoarece în practică se folosesc uneori astfel de sisteme, s-a studiat acţiunea unor tensioactivi asupra acestor amestecuri. În acest scop s-au studiat emulsii realizate din glicerină şi ulei de măsline cu 12 tensioactivi anionactivi şi 5 tensioactivi cationactivi. Rezultatele obţinute prezentate în 2 tabele arată următoarele concluzii : substanţe anionice ca dietilsulfosuccinatul de sodiu 1—3%, dia-

milsulfosuccinatul de sodiu 1—3%, stearatul de calciu 2—5% sau duc la emulsii stabile. Substanțe cationice ca clorura de benzalconiu 0,1—5%, bromura de lauriltrimetilamoniu 0,1—5%, de asemenea nu stabilizează emulsiile.

Unii agenți anionici ca laurilsulfatul de sodiu duc la emulsii stabile și opace. Etanolamina, trietanolamina, chiar în concentrații mici, duc la formarea de săpunuri și implicit la emulsii stabile, de asemenea unii agenți cationici ca clorura de cetilpiridiniu, clorura de stearil-trimetilamoniu și clorura de stearildimetilbenzil amoniu în concentrații de 1—5% dau emulsii stabile.

Emulsiile se prepară prin dizolvarea tensioactivului în glicerină. Dacă acesta se dizolvă în ulei, emulsiile sînt mai puțin stabile, cu excepția cazurilor de formare de săpunuri (amoniac, amine). Emulsiile care rezultă sînt de tipul ulei/glicerină, cu excepția celor preparate cu stearat de sodiu 2% și clorură de stearil trimetilamoniu 5%.

N. Stanciu

INTERACȚIUNEA UNOR SUBSTANȚE FARMACEUTICE CU MACROMOLECULE. I. ACȚIUNEA TEMPERATURII ASUPRA FIXĂRII PARABENILOR ȘI FENOLILOR DE CĂTRE POLISORBAT 80 ȘI POLIETILENGLICOL 4 000, **N. K. Patel, N. E. Foss**, J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 94

Polisorbitanul 80 și polietilenglicolii sînt folosiți în practica farmaceutică în scopul solubilizării unor substanțe ca excipienți și ca adjuvanți. Între aceste substanțe și diferite substanțe active pot interveni procese de interacțiune, care pot modifica fie acțiunea tensioactivilor, fie a substanțelor active. Un proces discutat destul de des în literatură este inactivarea parțială sau totală a unor conservanți asociați cu tensioactivi.

În lucrarea de față se urmărește interacțiunea care are loc între metilpropil și butilparaben (esterii acidului p-hidroxibenzoic), fenol și p-clorfenol cu polisorbat 80 și cu polietilenglicol 4 000. Pentru a urmări această interacțiune s-a recurs la tehnica de dializă în echilibru, folosind celule de dializă de plexiglas cu membrane semipermeabile. Construcția celulei permite urmărirea procesului la 30—50°.

Interacțiunea metilpropil și butilparaben cu polisorbat 80 crește aproximativ în ordinea 1:6:18. Această creștere a asocierii intermoleculare se consideră legată de proprietățile relative de donator de proton a compusului fenolic. Afinitatea de fixare a polisorbatului 80 pentru acești esteri descrește în funcție de creșterea temperaturii, în timp ce aceea a polietilenglicolului 4 000 crește. Interacțiunea dintre fenol și polisorbat 80 s-a stabilit că nu este în funcție de temperatură.

Această interacțiune este interpretată în sensul formării unui compus fenolic cu macromolecule, de tipul polioxietilenic.

N. Stanciu

STUDIU COMPARATIV PRIN SPECTROFOTOMETRIE ÎN INFRAROȘU A CÎTORVA ALCALOIZI STERILIZAȚI ÎN PREALABIL ÎN SOLUȚIE APOASĂ CU AJUTORUL RADIAȚIILOR γ, **P. Bonet-Maury, Ch. Lormand, J. Guy**, Ann. pharm. franç. 1964, nr. 22, p. 405

Tehnica radiosterilizării prin radiații γ sau electroni accelerați a fost studiată în diferite lucrări pe scară de laborator, pentru materiale de pansament, catgut, vaccinuri și soluții injectabile, cu rezultate care au permis aplicarea acestui procedeu de sterilizare și pe cale industrială. Totuși, aceste radiații în afară de acțiunea lor bactericidă au și o acțiune radiochimică, motiv pentru care sterilizarea nu se poate aplica fără discernămînt la orice preparat. Deoarece metodele chimice uzuale nu permit decelarea unor modificări în structura chimică a substanțelor sterilizate prin acest procedeu, este necesar să se recurgă la metode mai sensibile și specifice. În lucrarea de față se face un studiu al spectrului de absorbție în infraroșu a cîtorva alcaloizi supuși în soluții apoase unei radiosterilizări cu radiații γ de Co^{60}, comparativ cu soluții de alcaloizi martor.

Radiosterilizarea s-a făcut cu doza sterilizantă maximală de 2,5 Mrad luată ca limită, care asigură sterilizarea în toate cazurile întîlnite în practică, precum și la o doză efectivă de 0,25 Mrad, care poate încă duce la o sterilizare (fără a fi sigură în toate cazurile), precum și la doza mult superioară de 10 Mrad.

Spectrele de absorbţie stabilite pe substanţele radiate, după evaporarea soluţiei şi dispersarea în ulei, arată că în cazul cafeinei, clorhidratului de emetină şi clorhidratului de morfină nu apar modificări decelabile la dozele de 0,25 Mrad şi 2,5 Mrad ; în schimb, la sulfatul de sparteină şi la sulfatul de stricnină curbele de absorbţie prezintă modificări chiar la doze de 0,25 Mrad, mai accentuate la doze mai mari.

Trebuie, totuşi, accentuat că prin absorbţia în lungimea de undă de 2—16μ nu se pot decela modificări radiochimice mai mici de 1—2% din substanţă, astfel încît atît problema radiosterilizării, cît şi a unor metode mai sensibile de control rămîne încă deschisă.

N. Stanciu

STABILITATEA PÎNĂ LA ÎNJUMĂTĂŢIRE A COBALAMINEI ÎN SOLUŢII APOASE TAMPONATE DE HIDROXOCOBALAMINĂ, **A. D. Marcus, J. L. Stanley,** J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 91

Se studiază cinetica degradării hidroxocobalaminei în diferite soluţii tampon, stabilind că ea este de ordinul întîi în funcţie de substrat, în condiţii experimentale. Stabilitatea optimă a soluţiei s-a găsit în tamponul de acetat la pH 4,3 în prezenţă de clorură de sodiu pentru izotonizare. Căldura de activare aparentă s-a găsit că este de 26,95 Kcal./mol în sistemul de mai sus. Extrapolarea rezultatelor obţinute la 25—30° arată că hidroxocobalamina are o stabilitate satisfăcătoare pentru a putea fi prelucrată în soluţii injectabile la pH 4,3 în tampon de acetat 0,05 M, în curs de 125—220 de săptămîni, intervenind o inactivare de numai aproximativ 10%. În prezenţa altor soluţii tampon degradarea în aceleaşi condiţii este mult mai rapidă. Chiar la pH 4,3 cu tampon de acetat, inactivarea este aproape dublă dacă se lucrează cu tampon 0,1 M comparativ cu concentraţia de 0,05 M a tamponului. Prezenţa clorurii de sodiu nu trebuie privită ca un stabilizant, ci ca o influenţare a acţiunii soluţiei tampon. În acelaşi timp se studiază influenţa pH la stabilitatea cobalaminei. Complexitatea moleculei cu cele 7 funcţii amidă şi două lanţuri ester face foarte grea o explicaţie completă a stabilizării şi degradării substanţei.

N. Stanciu

INTERACŢIUNEA ZAHAROZEI ŞI A ESTERILOR DE ZAHAROZĂ PROPOXILATĂ CU UNELE SUBSTANŢE FARMACEUTICE, **Seymour M. Blaug, D. S. Ebersman,** J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 35

Se studiază interacţiunea mono- şi diesterilor zaharozei cu acizi graşi şi a monoesterului zaharozei propoxilate cu acizi graşi, cu acid benzoic şi derivaţii hidroxi şi aminaţi. Esterii de zaharoză au fost propuşi ca emulgatori neionici, datorită lipsei lor de catene lungi de polieter, mai ales în cazul necesităţii asocierii cu conservanţi, unde pot interveni interacţiuni care să modifice sau să scadă acţiunea conservantului.

Pentru a urmări aceste acţiuni posibile, autorii recurg la metoda de dializă. Gradul de interacţiune pare să fie în funcţie de tipul grupării funcţionale a derivaţilor de acid şi de poziţia acesteia în molecula complexată. În cazul esterilor de zaharoză propoxilată, asocierea cu derivaţii acizi pare să fie mai activă decît cu esterii simpli de zaharoză. Prezenţa grupării polare mai accentuate influenţează mult interacţiunea. Din seria de esteri studiată, s-a stabilit că esterii acidului laurinic duc la o interacţiune mai mare decît esterii acidului stearic. Ultimii au o interacţiune scăzută. La aceiaşi esteri interacţiunea variază, descrescînd de la acid benzoic o-m-p-hidroxibenzoic şi o-p-m-aminobenzoic. Se discută un mecanism de acţiune posibilă între esterii de zaharoză şi derivaţii de acid benzoic, bazat pe legătura care rezultă între stratul palisadic al miceliilor de tensioactiv din soluţie şi molecula de substanţă activă, alături de o reactivitate proprie a componentelor.

N. Stanciu

ABSORBŢIA PERCUTANATĂ A ACIDULUI SALICILIC DIN BAZE MODERNE DE UNGUENTE, **F. Gstirner, R. Elsner,** Arzneimittel Forsch., 1964, nr. 14, p. 281

Încorporarea substanţelor active în diferite baze de unguente în scopul de a se obţine acţiunea terapeutică optimă se face mai mult empiric, pe bază de rutină. Totuşi, necesitatea de a cunoaşte acţiunea unui medicament aplicat sub formă de unguent pe piele, în funcţie de baza folosită, este evi-

dentă dacă se ţine seama că în anumite condiţii acţiunea poate fi foarte scăzută, iar în altele mărită şi chiar toxică. Astfel, se ştie că absorbţia acidului salicilic din vaselină, eucerină şi o emulsie O/A este în raportul de 1:6:40 şi se cunosc cazuri de intoxicaţii mortale cu acid salicilic la tratamente externe cu soluţii, uleiuri, soluţii alcoolice. Acţiunea terapeutică a unguentelor nu depinde numai de substanţa activă ci în mare măsură de excipient.

Absorbţia percutanată a medicamentelor depinde de o serie de factori, cum ar fi mecanismul de penetrare şi absorbţie a pielii, de temperatura pielii, de proprietăţile fizice şi chimice ale substanţei şi ale excipientului, de modul şi durata de aplicare a unguentului.

Din punct de vedere fizico-chimic, absorbţia este un proces foarte complex, în care intervin fenomene de difuziune, solubilitate, atracţie şi respingere electrolitică, forţe capilare, reacţii intermediare chimice şi biologice. Procesele exacte ale absorbţiei şi posibilitatea de selecţie a pielii încă nu sînt cunoscute. În general, se acceptă posibilitatea că resorbţia substanţelor se face inter- şi intracelular prin canalele sudorifice şi glandele excretoare alături de procese de difuziune prin membranele care constituie straturile pielii.

În ceea ce priveşte proprietăţile chimice ale substanţei, cercetările experimentale au arătat că solubilitatea în grăsimi este un factor hotărîtor în absorbţia medicamentelor din unguente. Substanţele liposolubile se absorb mai uşor, mai ales dacă sînt parţial solubile şi în apă. Astfel, acidul salicilic se absoarbe uşor, pe cînd salicilatul de sodiu practic nu se absoarbe.

Excipientul are rolul de a pune în contact substanţa activă cu pielea şi a o ceda acesteia, întrucît excipientul nu se absoarbe. Ceea ce poate grăbi cedarea substanţei active este pregătirea pielii, fie prin masaje (care provoacă o dilatare a ţesuturilor), fie printr-o ridicare a temperaturii (procesele de difuziune sînt influenţate de temperatură), fie printr-o macerare anterioară a pielii sau prin aplicarea unor rubrefianţi.

Ţinînd seama de aceste consideraţii, se vede că urmărirea absorbţiei unei substanţe şi acţiunea ei este o problemă complicată, care nu poate fi interpretată şi rezolvată decît pentru fiecare caz în parte, iar rezultatele obţinute pe o substanţă nu pot fi aplicate întocmai pe indiferent care altă substanţă activă (în cazul substanţelor insolubile în excipient, o importanţă deosebită o are şi gradul de fineţe a pulberii, asupra căreia autorul nu atrage atenţia în această lucrare, întrucît lucrează cu acidul salicilic dizolvat în alcool şi triturat pînă la evaporarea dizolvantului).

În lucrare se urmăreşte resorbţia acidului salicilic din 10 baze de unguent folosind acid salicilic alături de acid salicilic cu un carbon marcat în gruparea carboxil, ceea ce permite determinarea absorbţiei prin metodele aplicate la substanţele radioactive. Rezultatele urmărite prin absorbţia pe animal timp de 8 ore arată următoarele valori de absorbţie procentuală comparativă:

din vaselină la 6 ore 11%, la 8 ore 19%;
din unguent de polietilenglicol la 6 ore 6%, la 8 ore 19%;
din unguent cu alcooli din lanolină (emulsie A/O) la 6 ore 31%, la 8 ore 33%;
din unguent emulgator (emulsie O/A) la 6 ore 23%, la 8 ore 50%;
din unguent emulgator hidratat (emulsie O/A) la 6 ore 19%, la 8 ore 39%;
din ulei de arahide hidrogenat la 6 ore 46%, la 8 ore 48%;
din esteri ai glicerinei în acizi graşi (Lofistan 378) la 6 ore 26%, la 8 ore 49%;
din unguent de ulei de arahide cu 7% aerosil la 6 ore 20%, la 8 ore 43%;
din unguent de ulei de măsline cu 15% aerosil la 6 ore 16%, la 8 ore 32%;
din unguent de siliconă cu 7% aerosil la 6 ore 19%, la 8 ore 26%.

Aceste rezultate arată că acidul salicilic se resoarbe mai bine din excipienţi sub formă de emulsii, lucru de care trebuie să se ţină seama atît la prescrierea cantităţii de substanţă activă, cît şi la prelucrare, spre a obţine acţiunea dorită dar, în acelaşi timp, a evita accidente printr-o absorbţie mărită.

N. Stanciu

EXCIPIENŢI, PREPARAREA ŞI CONTROLUL SUSPENSIILOR PARENTERALE, **H. Kuntscher**, **F. Lorenz**, Pharm. Industrie, 1963, nr. 25, p. 503.

Condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească suspensiile injectabile nu sînt bine precizate în diferite farmacopee moderne, cu excepţia farmacopeei britanice. Cum în practică se folosesc sus-

pensii de insulină, de hormoni, de antibiotice, de bismut, în apă sau în ulei, în scopul obținerii unei acțiuni prelungite, era necesar să se stabilească o serie de criterii care să fie valabile atît în ceea ce privește agentul de dispersie, cît și în ceea ce privește prepararea și controlul produsului injectabil. În primul rînd, la prepararea suspensiilor se urmărește realizarea unei concentrații relativ mari de substanță insolubilă, ceea ce impune prezența unui agent de suspensie care să evite aglomerarea particulelor, aderarea lor de pereții recipientului sau „cimentarea" precipitatului, respectiv o aglomerare care nu se mai dispersează la agitare. Substanța insolubilă dă rezultate optime la prepararea suspensiilor dacă forma particulelor este sferică, are o mărime medie de 10—30 μ, nu scade sub 5 μ și nu depășește 80 μ. Pentru a se obține particule atît de fin pulverizate este necesar să se recurgă, fie la o cristalizare în condiții bine determinate de concentrații, temperatură, dizolvant agitare etc., fie la procedee mecanice de pulverizare și sortare prin cernere sau alt procedeu. Ca agenți de suspensie se poate recurge după caz la tweenuri, span-uri, fosfolipide, colesterol în concentrații de 0,5—2%, iar ca agenți care măresc viscozitatea la metilceluloze sau carboximetilceluloze. Ca vehicul se folosește în general apă sau ulei.

În ceea ce privește controlul suspensiilor destinate aplicării parenterale, s-ar putea stabili următoarele condiții :

— la pulberile uscate destinate preparării la nevoie a suspensiilor ; acestea, la tratarea în flacon cu cantitatea prescrisă de apă, trebuie să se disperseze uniform în 20 de secunde, la o ușoară agitare ;

— după agitare, suspensia trebuie să se scurgă complet, în timp de 5 secunde, de pe peretele siliconizat al flaconului (proba cade la suspensiile uleioase) ;

— în suspensia din flacon se introduce $1^1/_2$ volum aer cu o seringă și se răstoarnă flaconul ; suspensia trebuie să pătrundă în seringă prin ac numai datorită presiunii din flacon și a greutății pistonului lăsat liber, fără să fie nevoie să se manipuleze pistonul seringei pentru extragerea lichidului din flacon. Acul folosit în acest caz are diametrul corespunzător la nr. 14 ;

suspensia din seringă se injectează în cantități de 0,5—1,0 ml într-o bucată de mușchi de vacă lipsit de tendoane, în diferite părți, cu același ac nr. 14. Nu trebuie să se resimtă o rezistență la injectare.

Autorii fac și unele precizări de standardizare a seringii și a acelor cu care trebuie să se lucreze.

N. Stanciu

AUTOMATIZAREA PRODUCȚIEI DE DRAJEE FARMACEUTICE, **G. Steinberg,** Pharm. Industrie, 1964, nr. 26, p. 91, 169

Prepararea drajeurilor farmaceutice, preluată din industria bomboneriei, a fost perfecționată încontinuu, iar raționalizarea producției a devenit un factor deosebit de important. În metodele cunoscute de drajefiere nu există încă prescripții tehnologice exacte, rezultatele ca și calitatea drajeurilor preparate „manual" fiind legate de o tehnică aplicată empiric și bazată mai mult pe practica operatorului. În ultimii ani s-a dezvoltat însă o tehnică nouă de drajefiere care aplică mai multe metode, toate cu rezultate și randamente superioare drajefierii „manuale".

Autorul descrie o aparatură adecvată, adaptată la un astfel de procedeu, în care drajefierea se face prin pulverizarea unei soluții de zahăr pe comprimate în cazane de drajefiat. În această aparatură se urmărește în mod automat timpul de pulverizare a soluției de zahăr, dozarea corectă a soluției sau suspensiei de zahăr pe comprimate, pentru a se obține greutatea urmărită a drajeului respectiv, grosimea necesară a stratului de acoperire, umectarea și uscarea corectă. Timpul de lucru cu fazele respective de acoperire-uscare este redus foarte mult. În același cazan de drajefiere se poate face și acoperirea cu straturi de colorant și lustruirea, pierderile de substanță prin aderare pe pereții cazanului fiind reduse. Într-o șarjă de lucru se pot drajefia 60—1 000 kg drajeuri.

N. Stanciu

DESPRE DEFORMAREA ELASTICĂ A COMPRIMATELOR ÎN TIMPUL PRESĂRII (COMPRIMĂRII), **J. Höfer, F. Gstirner,** Pharm. Industrie, 1964, nr. 26, p. 21

În ultimii ani s-au făcut numeroase cercetări pentru a stabili influența diferiților factori asupra calității com-

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

primatelor. Dintre acești factori, influența substanțelor ajutătoare, modul de granulare, condițiile de prelucrare a substanțelor active în diferite amestecuri au fost studiate mai amănunțit, ducînd la rezultate practice care permit prepararea comprimatelor în condiții satisfăcătoare. Cu toate acestea, problemele de fizică a comprimării nu sînt încă lămurite în complexitatea lor, deși și în acest domeniu s-au făcut numeroase cercetări.

Prin comprimare, materialul pulverizat, granulat sau poros, presat într-o matriță între două ponsoane își modifică volumul, micșorîndu-se mult și devenind mai dens. O urmare a acestei modificări este o creștere a tensiunilor din comprimat, care pot fi determinate parțial, prin presiunea de comprimare, modificări care sînt ireversibile.

Prin comprimare, energia consumată duce la o deformare plastică și una elastică. Formarea comprimatului este condiționată, în primul rînd, de capacitatea de aglutinare, respectiv de adeziune între particulele care se supun presării. Această capacitate diferă mult de la substanță la substanță. La granulate această capacitate este mărită și explicată în sensul că prin comprimare particulele granulate se întrepătrund, se „îmbucă" între ele, fapt care evită desfacerea lor în momentul cînd presiunea încetează. În parte, această explicație este valabilă și la comprimarea substanțelor cristalizate, unde însă intervin și forțe de atracție provocate de straturi de adsorbție de apă. Cînd substanțele și chiar granulatele sînt anhidre, ele se comprimă mai greu. Alături de proprietățile substanțelor, deosebit de importanți sînt factorii mecanici care intervin în comprimare, de ei depinzînd densitatea, porozitatea, deformarea elastică a substanței și în general proprietățile comprimatului.

În comprimare, densitatea și rezistența mecanică ating o limită care, deși nu atinge densitatea substanței compacte, nu poate fi depășită, chiar dacă presiunea este crescută, întrucît intervin forțe contrare care tind să aducă comprimatul la un anumit volum. În acest mod, deformarea plastică inițială care a dus la forma comprimatului fiind depășită prin creșterea presiunii, se ajunge la o deformare în sens invers, întrucît elasticitatea pulberii comprimate depășește forța de comprimare.

Cu o mașină de comprimat utilată special, pentru a permite înregistrarea presiunilor, autorii stabilesc pe două tipuri de comprimate densitatea limită, respectiv volumul limită la care se poate ajunge prin comprimare, determinînd deformarea plastică necesară obținerii comprimatului, trecerea de la deformarea plastică la aceea elastică și zona de deformare pur elastică. Dintr-o serie de experiențe prezentate tabelar și grafic, autorii stabilesc relațiile matematice care însoțesc procesul. Datele experimentale permit stabilirea participării deformării elastice în procesul de comprimare și stabilirea limitei de modificare nereversibilă, dacă se stabilesc experimental unii factori pentru un amestec. Cunoașterea acestor relații explică unele influențe care rezultă în procesul de comprimare.

N. Stanciu

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

INHALT

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALFORSCHUNGEN

D. Bedeleanu, O. Bîrzu — Die Wirkung von Trypsin und des Präparats Trifer- ment auf die Zellatmung und das Aldolasesystem 65

C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Raisa Motocescu, D. Zubcov, Cornelia Fica, Nadejda Pîslăraşu, Marieta Beaca, Gh. Mănăşoiu, A. Popescu, Al. Popescu — Zu den Schutzsalben 73

G. Răcz, Elisabeta Rácz-Kotilla — Pharmakognostische Untersuchung der über- irdischen Teile von Hibiscus trianum . . . 81

Maria Fanche, A. Secu, Georgeta Cuciureanu, Valentina Michul, Maria Ulianov, Tatiana Turcu, Al. Ovănescu — Erprobung von Furoxon in der Dysen- teriebehandlung 87

B. Fazakaş, G. Răcz — Die Wirkung gewisser Pflanzenerzeugnisse auf das Pro- tozoon Trichomonas vaginalis 91

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

C. Ionescu, I. Schwartz — Polarographische Bestimmung gewisser Dinitro- phenole 95

Irina Ionescu-Solomon, T. Constantinescu — Quantitative Bestimmung eines Spasmolytikums aus der Klasse der quaternären Ammoniumverbindungen 1 0

C Ionescu, Cornelia Dincă, Mariana Bobincă — Reorganization des Arbeits- platzes bei der Rezeptur zum Zwecke einer Steigerung der Arbeitspro- duktivität und der Qualität der Arzneimittel 105

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilescu, Rodica Albinescu — Die Schwan- kungen des Askorbinsäuregehaltes einiger Koniferengattungen der Ru- mänischen V. R. 109

BESPRECHUNGEN

REFERATE

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

D. Bedeleanu, O. Bîrzu — L'action de la trypsine et du produit „Triferment" sur la respiration, cellulaire et les systèmes aldolasiques 65

C. Popesco, Cl. Brăileanu, V. Stănesco, Raïssa Motocesco, D. Zubcov, Cornelia Fica, Nadejda Pîslăraşu, Marieta Beaca, Gh. Mărăşoiu, A. Popesco, Al. Popesco — Contribution à l'étude des onguents de protection . . . 73

G. Rácz, Elisabeta Rácz-Kotilla — Etude pharmacognostique des parties aériennes du Hibiscus ternatus 81

Maria Franche, A. Secou, Georgeta Couciureanu, Valentina Michul, Maria Ulianov, Tatiana Turcou, Al. Ovănesco — Expérimentation de la furoxone dans le traitement de la dysenterie 87

B. Fazakas, G. Rácz — L'action de certains produits végétaux sur le protozoaire Trichomonas vaginalis 91

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

C. Ionesco, I. Schwartz — Dosage polarographique de certains dinitro-phénols 95

Irina Ionesco Solomon, T. Constantinesco — Détermination quantitative d'un spasmolytique de la classe des composés à ammonium quaternaire . . 101

C. Ionesco, Cornelia Dincă, Mariana Bobincă — La réorganisation du lieu de travail à l'exécution des ordonnances en vue de l'accroissement de la productivité du travail et de la qualité du médicament 105

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilesco, Rodica Albinesco — La variabilité de la teneur en acide ascorbique de certains espèces de conifères de la R. P. Roumaine 109

ANALYSES

COMPTES RENDUS

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

D. Bedeleanu, O. Bîrzu — Effect and the Preparation Triferment (Tripsin + + Lipase + Amylase) on cell respiration and aldolase systems 65

C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Raisa Motocescu, D. Zubcov, Cornelia Fica, Nadejda Pîslărașu, Marieta Beaca, Gh. Mănășoiu, A. Popescu, Al. Popescu — Contributions to the study of protection unguents 73

G. Rácz, Elisabeta Rácz-Kotilla — Pharmacognostic investigations of the overground parts of Hibiscus 81

Maria Franche, A. Secu, Georgeta Cuciureanu, Valentina Michul, Maria Ulianov, Tatiana Turcu, Al. Ovănescu — Experimentation of furoxone in the treatment of dysentery 87

B. Fazakaș, G. Rácz — Effect of certain plant products on Trichomonas vaginalis 91

TECHNIQUE. WORK RATIONALISATION

C. Ionescu, I. Schwartz — Polarographic determination of certain dinitrophenols 95

Irina Ionescu Solomon, T. Constantinescu — Quantitative determination of a spasmolytic belonging to quaternary ammonium compounds 101

C. Ionescu, Cornelia Dincă, Mariana Bobincă — Reorganization of the dispenser's department in view of increasing work productivity and drug quality 105

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilescu, Rodica Albinescu — Variability of the ascorbic acid content in certain species of conifers in Rumania . 109

REVIEWS

ABSTRACTS

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стр.

Д. Беделяну, О. Бырзу — Действие трипсина и препарата ,,Трифермент'' на клеточное дыхание и на альдолазные системы 65

К. Попеску, К. Брэиляну, В. Стэнеску, Раиса Моточеску, Думитра Зубков, Корнелия Фика, Надежда Пыслэрашу, Мариета Беака, Г. Мэмэшою, А. Попеску, Ал. Попеску — К вопросу о защитных мазях 73

Г. Рач Елизабета Рач-Котилла— Фармакогностическое исследование воздушных частей растения *Hibiscus Ternatus* 81

Мария Франке, А. Секу, Джорджета Кучуряну, Валентина Михул, Мария Ульянов, Татьяна Турку, А. Овэнеску — Экспериментирование фуроксона при лечении дизентерии 87

Б. Фазакаш, Г. Рач — Действие некоторых растительных препаратов на простейшее *Trichomonas vaginalis* 91

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

К. Ионеску, И. Шварц— Полярографическое количественное измерение некоторых динитрофенолов 95

Ирина Ионеску-Соломон, Т. Константинеску — Количественное определение спазмолитического препарата из категории соединений четвертичного аммония 101

К. Ионеску, Корнелия Динкэ, Мариана Бобинкэ — Реорганизация рабочего места в рецептурном отделении аптеки в целях повышения производительности труда и улучшения качеств медикамента 105

Мария Ретезяну, О. Божэр, Сильвия Михэйлеску, Родика Албинеску — Изменчивость содержания аскорбиновой кислоты в некоторых хвойных породах, произрастающих в РНР 109

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

1965 IUN 25.

FARMACIA Nr. 2/1965

SUMAR

Pag.

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

D. Bedeleanu, O. Bîrzu — Acțiunea tripsinei și a preparatului triferment asupra respirației celulare și sistemelor aldolazice 65

C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Raisa Motocescu, Dumitra Zubcov, Cornelia Fica, Nadejda Pîslărașu, Marieta Beaca, Gh. Mărășoiu, A. Popescu, Al. Popescu — Contribuții la studiul unguentelor de protecție 73

G. Rácz, Elisabeta Rácz-Kotilla — Studiu farmacognostic al părților aeriene de zămoșiță 81

Maria Franche, A. Secu, Georgeta Cuciureanu, Valentina Mihul, Maria Ulianov, Tatiana Turcu, Al. Ovănescu — Experimentarea furoxonului în tratamentul dizenteriei 87

B. Fazakaș, G. Rácz — Acțiunea unor produse vegetale asupra protozoarului *Trichomonas vaginalis* 91

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

C. Ionescu, I. Schwartz — Dozarea polarografică a unor dinitrofenoli . 95

Irina Ionescu-Solomon, T. Constantinescu — Determinarea cantitativă a unui spasmolitic din clasa compușilor cu amoniu cuaternar . . 101

C. Ionescu, Cornelia Dincă, Mariana Bobincă — Reorganizarea locului de muncă la receptură în vederea creșterii productivității muncii și a calității medicamentului 105

Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilescu, Rodica Albinescu — Variabilitatea conținutului în acid ascorbic la unele specii de conifere din R.P.R. 109

RECENZII

DOCUMENTARE — TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

I. P. „Informatia" — c. 5264 | 41 500 | **Lei 6**

E 2159

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

V 31.

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FÎRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

3

Martie 1965

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, raion 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși :

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :
— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
— rezultatele obținute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor : — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece :
— numele autorului ;
— inițiala prenumelui ;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :
a) numele autorilor ;
b) inițialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internațională ;
e) anul apariției ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose a manifestations pulmonaires et encephalitiques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3* ; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București

EDITURA MEDICALĂ

FARMACIA

REVISTA A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL XIII Nr. 3 MARTIE 1965

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

Medicamente antivirotice

V. ZOTTA, ANA BERECHET, JANA SOARE

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie București

Combaterea virusurilor este o problemă de prim ordin în chimioterapia modernă. Studiul lor începe de fapt cu lucrările lui Pasteur, dar numai după inventarea microscopului electronic, în 1935, au putut fi mai bine studiate, făcîndu-se culturi pe țesuturi vii de plante și animale.

Virusurile sînt paraziți intracelulari constituiți din nucleoproteide specifice care o dată intrate în celula-gazdă schimbă natura acizilor ribonucleici (ARN) și dezoxiribonucleici (ADN), ca și raportul lor, folosindu-i în sintetizarea acizilor nucleici specifici.

Virusurile pot exista în stare latentă în organism, manifestîndu-se cu ocazia unui traumatism, oboseală, boală microbiană și este de remarcat că aceleași simptome pot fi provocate de agenți diverși.

Virusurile nu au un sistem enzimatic propriu, astfel încît dependența lor față de celula-gazdă este mai strînsă decît a microbilor ; ele împrumută nu numai materiile hrănitoare, dar și sistemele enzimatice pentru înmulțire. Între metabolismul celulei-gazdă și al virusurilor există o relație strînsă, acidul ribonucleic din celula-gazdă participînd la multiplicarea lor. Se presupune că o anumită substanță interferînd în metabolismul acidului nucleic inhibează acest proces. Inhibarea sintezei acidului nucleic din virus se poate face fără a se inhiba sinteza acidului nucleic din celula-gazdă. Se poate inhiba virusul și prin crearea unei diferențe cantitative și calitative între sintezele celor două feluri de acizi nucleici din virus și celula-gazdă. Deoarece fiecare virus are un acid nucleic specific, inhibitorul trebuie să fie și el specific. Unele produse chimice ar putea inhiba nu numai metabolismul acidului ribonucleic, ci și al acidului dezoxiribonucleic, ceea ce ar putea conduce la apariția unor celule anormale periculoase.

Deoarece virusurile transformă celula normală într-un complex patologic și orientează metabolismul spre biosinteze anormale, infecția virotică este tratată după terapia cancerului mai curînd decît după terapia antibacteriană.

Terapia antivirotică urmărește inactivarea virusurilor provocînd o denaturare a constituției lor sau a celulelor-gazdă, blocînd astfel maturizarea lor intracelulară sau fixîndu-le pe un agent receptor, pentru care au o afinitate specială, împiedicîndu-le intrarea în celule.

Deoarece pînă în prezent chimioterapia antivirotică este de multe ori ineficace, mai ales atunci cînd este aplicată după declanșarea afecțiunii, se folosește pe scară largă vaccinarea preventivă, în special în poliomielită și în turbare. În rujeolă, hepatite, zona zoster, herpes, vaccina se folosesc de obicei γ-globulinele.

Corticoterapia cu ACTH este astăzi foarte discutată, deoarece s-a constatat că poate agrava unele afecțiuni virotice ca varicela, poliomielita, herpes, zona, vaccina; numai în stările inflamatoare, în edeme, provocate de adenovirusuri, poate avea efect bun. De asemenea, în fazele acute de hepatită dispar icterul, anorexia și grețurile și apar ameliorări în pericarditele virale.

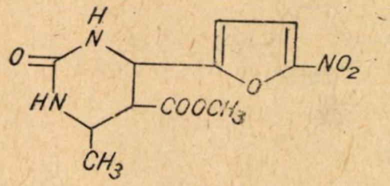
Antibioticele în general nu au efect antivirotic, deoarece ele blochează sistemele enzimatice ale microorganismelor pe care virusurile nu le au. Totuși, teramicina asociată cu ACTH în perfuzii intravenoase a dat bune rezultate, oprind în multe cazuri evoluția poliomielitei. În ornitoză și psittacoză, în trahomă și conjunctivită sînt eficace tetraciclinele și cloramfenicolul. Antibioticele, ca și sulfamidele îndepărtează riscul infecției bacteriene secundare (pneumonia) în rujeolă și gripă și a infecției cutanate în varicelă și variolă.

În unele infecții virotice se folosește o enzimă din grupa hialuronidazelor — lizozimul — descoperit de Fleming și obținut sub formă cristalizată din albuș de ou ; se găsește în lacrimi, salivă și suc pancreatic. Are acțiune litică asupra virusurilor și face să crească rezistența organismului la infecții, activînd sistemul reticuloendotelial și producția de mucopolizaharide.

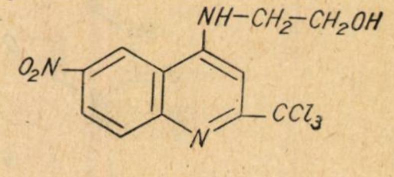
Un alt produs — interferonul — descoperit de Isaacs și Lindenman, în 1957, este o proteină solubilă cu greutate moleculară aproximativ 63 000, netoxică chiar în concentrații mari. A fost obținută prin cultivarea pe țesuturi a virusurilor inactivate prin iradiere ; pe aceste țesuturi, înainte de apariția anticorpilor, apare interferonul care ar putea să distrugă virusuri vii pe celule normale. Se crede că efectul lui s-ar datori inhibării sintezei precursorilor proteinei virale. El are un rol mai important decît anticorpii și este considerat antibiotic endogen față de virusuri, dar spre deosebire de antibiotice are rol direct și favorabil în procesele de imunitate. S-a preparat interferon pe culturi tisulare de iepure și monocelulare de rinichi de maimuță infectate care s-au administrat la om, experimentîndu-se în masă după vaccinare variolică ; s-a observat o protecție completă.

Compușii chimici de sinteză sînt experimentați pe baza ipotezei formării unor combinații cu unii acizi nucleici din virusuri sau a inhibării sintezei proteinei virale. Aceste substanțe fac parte din clase diferite și pentru sinteza lor în primul rînd s-a pornit de la ideea că inhibitorul virusului ar trebui să aibă o constituție asemănătoare sau părți comune cu ARN sau cu ADN. Se știe că aceștia au în constituția lor resturi de derivați pirimidinici (uracil, timină, citozină), resturi purinice (adenină, guanină), o pentoză, D-riboza sau 2-deoxi-D-riboza și acid fosforic.

Dintre derivaţii pirimidinici, foarte activi asupra virusurilor din grupa *Psittacoris Lymphagranulom Trachoma,* este 5-metoxicarbonil-6-metil-4-(5-nitrofuril)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (I). Are toxicitate foarte scăzută şi se administrează intramuscular. Deşi este de 20 de ori



I

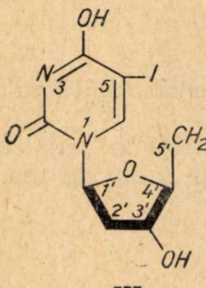


II

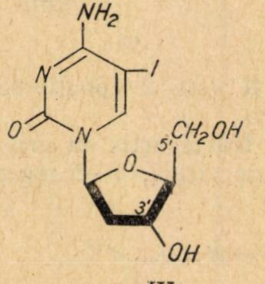
mai puţin activ decît clortetraciclina se întrebuinţează cu succes în tratamente prelungite pe cale orală sau parenterală. Este mai activ decît 4-hidroxietilamino-6-nitro-2-triclormetilchinolina (II), întrebuinţat în aceleaşi viroze. Unele pirimidine halogenate sînt active atît *in vitro,* cît şi *in vivo* asupra virusului de herpes simplu şi vaccinal. Ele inhibează biosinteza acidului dezoxiribonucleic viral prin competiţie cu timina.

Din grupa derivaţilor de uracil, cel mai important produs este 5-iodo-2'-deoxiuridin (IDU sau IUDR) (III).

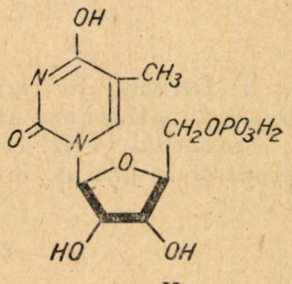
De asemenea sînt active şi produsele în care iodul este înlocuit cu fluor sau brom. IDU are activitate inhibitoare selectivă faţă de virusuri



III



IV

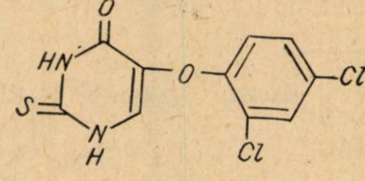


V

cu ADN, tip vaccinal, herpes simplu dar nu inhibează virusuri cu ARN tip polio 1 sau *Coxackie* B. Are efect topic rapid în herpesul pe cornee şi în herpesul simplu. Soluţia 0,1% sau unguentul 0,5% vindecă leziunile în 2—4 zile, în timp ce penicilina, streptomicina şi 5-iodouridina nu au efect. IDU opreşte dezvoltarea efectelor citopatogene în infecţia oculară cu virusul vaccinal.

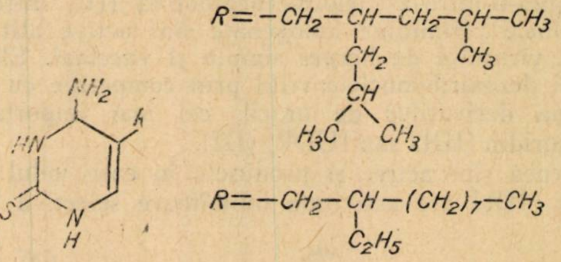
5-Iodo-2'-dezoxicitidina (IV) ca şi derivaţii 3',5'-diacetilaţi sînt activi în terapia anticanceroasă, inhibează biosinteza acidului dezoxiribonucleic şi sînt încadraţi în acest acid ca şi esterul 5'-fosforic al 5-iodo-2'-dezoxiuridinei în locul esterului 5'-fosforic al timidinei (V). Ei au acţiune antivirotică, fiind antagonişti metabolici care inhibează ultimele stadii de sinteză ale acizilor nucleici şi modifică sau deviază creşterea virusului. Se pare că aceşti compuşi sînt mai uşor încorporaţi în ADN viral, care se formează mai repede în interiorul celulei. Virusul fixează o mare parte din IDU, fără ca în acelaşi timp să altereze vizibil celulele normale. Pe acest principiu s-a elaborat 5-fluorouracilul care prin atomul

de fluor blochează sinteza timinei. Această substanță nu are activitate antivirotică, dar este foarte activă în tratamentul unor forme canceroase intestinale cu metastaze hepatice.



VI

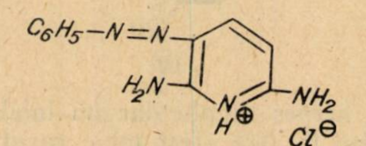
Un alt antivirotic puternic este 5-(2',4'-diclorfenoxil)-2-tiouracil (VI). Unii cercetători se ocupă de derivați de 5-alchil-4-amino-2-tiouracil (VII), activi *in vivo*, dar nu *in vitro* asupra virusului encefalitei japo-



VII

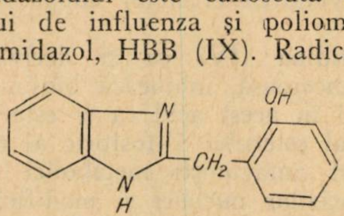
neze B. Derivații în care R este 2-izobutil-4-metilpentil sau 2-etildecil s-au dovedit a fi cei mai activi.

Piridacilul (VIII) este foarte activ în gripă și coriză la om; trebuie administrat în faza de invazie virală, 4—5 mg/zi, timp de 30 de zile. Nu este toxic.



VIII

În grupa benzimidazolului este cunoscută mai demult activitatea selectivă asupra virusului de influenza și poliomielită a derivaților de 2-(o-hidroxibenzil)-benzimidazol, HBB (IX). Radicalul o-hidroxibenzil are

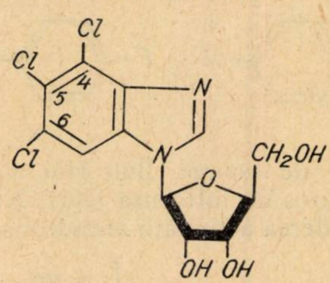


IX

rol decisiv asupra acțiunii antivirotice. Substituirea la C^5 pe nucleul benzimidazolic mărește activitatea. HBB inhibează multiplicarea entero-

virusurilor, dar nu are efect asupra altor virusuri ca arbor, mixo, reoadeno, herpes pox. Este important faptul că sinteza ARN din celula-gazdă nu este afectată de HBB în concentrații în care inhibează sinteza ARN din enterovirus şi nu afectează decît foarte puțin morfologic celulele renale. Nu numai că inhibează virusul, dar şi efectul lui citopatic; este activ şi asupra virusului *Coxsackie* şi virusului ECHO.

Derivații de ribofuranozil-benzimidazol studiați de Tamm, bazat pe faptul că atît riboza, cît şi derivații de benzimidazol pot fi antagonişti ai metaboliților care conțin radicali ribozil şi adenozina, sînt activi în viroza gripală. Creşterea activității antigripale este determinată de intro-

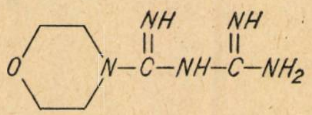


X

ducerea atomilor de clor pe nucleul benzenic, cel mai activ fiind 4,5,6--triclor-1-β-D-ribofuranozil benzimidazolul (X). Mai puțin activi sînt derivații diclorurați şi mai puțin cei monoclorurați sau neclorurați. 5,6-diclor--1-α-D-arabofuranozilbenzimidazolul are efect selectiv de poliovirus.

5,6-Diclor-1-β-D-ribofuranozilbenzimidazolul (DRB) poate fi activ şi în poliomielită, dar foarte activ este în influenza. Merită a fi menționat 5-metil-2-D-ribobenzimidazolul care este activ fără să afecteze metabolismul celular.

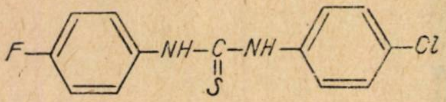
Din clasa derivaților biguanidici se cunosc compuşi cu acțiuni foarte variate : antimalarici, hipoglicemianți, antireumatici etc. De curînd s-au evidențiat prin acțiunea antivirotică derivați biguanidici, care nu au nici o altă acțiune secundară. Dintr-o serie de biguanidine heterociclice, excepțional este N_1N_1-anhidrobis-(β-hidroxietil)-biguanid, ABOB, flumidin, virustat, virurgon (XI), care acționează prin alterarea moleculei proteinei virusului, prin împiedicarea fixării sau intrării virusului în celula-gazdă,



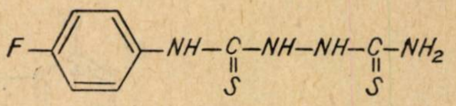
XI

modificînd şi receptivitatea acestuia. Este o substanță albă, cristalină, solubilă în apă 36%. Are activitate specifică, fără a fi antibacteriană. Nu dă imunitate. Se administrează în afecțiuni respiratorii acute, gripă, coriză, laringită traheală, afecțiuni cu adenovirusuri, influenza ; eficace în zona local şi contra durerii în herpes localizat ocular, genital, faringian, în varicelă, oreion, rujeolă, aftoză, cheratoconjunctivită, pitiriazis, meningită limfocitară. Eficacitatea depinde de precocitatea administrării şi prelungirea tratamentului care trebuie urmat minimum 10 zile. Se administrează pre-

ventiv și curativ la adulți și copii peste 10 ani, cîte 600 mg/zi, repartizat în 3 doze și la copii sub 10 ani, 20 mg/kilocorp/zi. Produsul reduce efectul virusului gripal cu 30—90%. Toleranța este foarte bună și nu s-au semnalat efecte secundare. În 1—2 zile dispar cefaleea, mialgia, astenia, se normalizează temperatura și se scurtează evoluția bolii la jumătate. De asemenea se atenuează astenia obișnuită din convalescență. Acțiunea profilactică este întărită prin adăugare de substanțe care reduc selectiv secreția mucoasei la nivelul căilor respiratorii, făcîndu-le mai puțin receptive la virus, de aceea se asociază cu 1% nitrat de metilatropină și 1% nitrat de metilscopolamină.

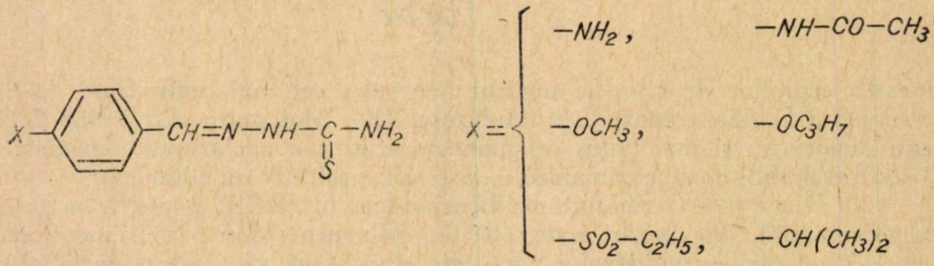


XII



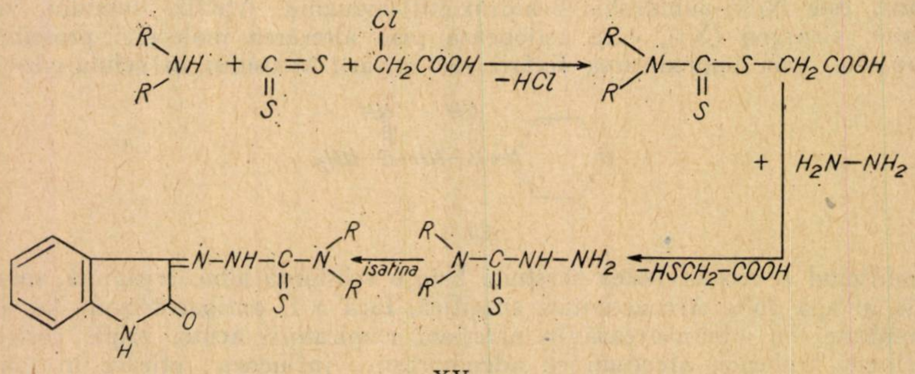
XIII

În clasa derivaților de tiouree, Buu Hoi a sintetizat derivați fluorurați activi *in vivo* pe virus de influenza (XII, XIII). Înlocuirea fluorului cu alt halogen duce la scăderea activității antivirotice.



XIV

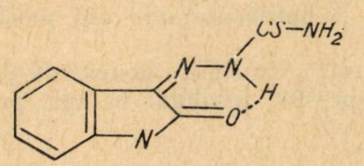
Tiosemicarbazonele a diferite aldehide s-au dovedit a avea acțiune virustatică. Produsele cu formula generală (XIV) sînt active. Cel mai activ este tiosemicarbazona p-izopropilbenzaldehidei, Kutizon, folosit mai ales în viroze gripale.



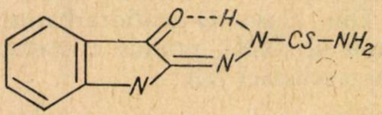
XV

S-au studiat mult tiosemicarbazonele unor derivați carbonilici heterociclici, dintre care mai ales cele ale isatinei (XV) sînt active *in vivo* asupra virusului ectromeliei. Au fost preparate după schema XV.

Cel mai activ este compusul la care ambii radicali sînt metil. Înlăturarea unei grupe metil sau substituirea cu radicali mai grei face să dispară acțiunea. Substituirea pe nucleul benzenic micșorează activitatea, fapt explicat prin efectele sterice ale nucleului aromatic. Totuși, compusul fluorurat la C^5 este activ, de asemenea compușii substituiți la C^7 cu halogen $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CF_3$ sînt activi în viroze pox la om. Înlocuirea sulfului cu oxigen face să dispară activitatea. Dacă se face substituirea la azotul heterociclic, cu radical metil sau etil, activitatea crește de 2—3 ori. Schimbarea poziției grupului $-CSNH_2$ față de azotul heterociclic din β în α duce la produse inactive. Prezența grupării carbonilice este esențială. Se crede că activitatea antivirotică se datorește posibilității formării prin legătură de hidrogen intramoleculară a unei structuri de 6 atomi și totodată a orientării

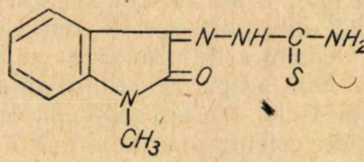


XVI



XVII

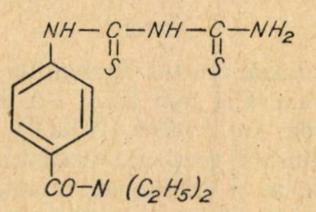
grupului $-CSNH_2$ față de azotul heterociclic în această structură ; astfel, compusul (XVI) este activ, în timp ce compusul (XVII) este inactiv. Necesitatea existenței sulfului în lanțul lateral a condus la ideea că un chelat cu un metal, mai ales cupru, care se găsește în virusul vaccinal, ar avea un rol important în acțiune. S-a dovedit chiar că sarea de cupru a izatintiosemicarbazonei este activă *in vivo* pe șoarece. Totuși, chelatarea nu este



XVIII

o explicație, deoarece nu toate tiosemicarbazonele care formează chelați cu metalele sînt active.

N-Metilizatin-β-tiosemicarbazona, denumită Marboran (XVIII), oprește sinteza virusului neurovaccinal și al variolei, dînd și imunitate la o nouă infecție : este profilatic față de infecții cu virus pox. Se administrează pe

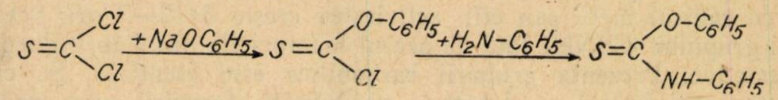


XIX

cale orală, în suspensie de 10—20% în sirop. Profilactic dă rezultate mai bune decît γ-globulina și mai are avantajul că se poate folosi pe o scară

mai largă de virusuri ; produce însă unele efecte secundare, grețuri și vărsături.

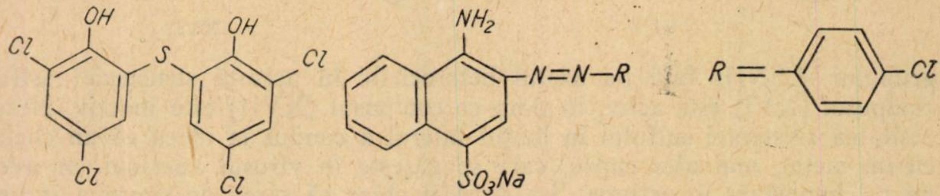
Un produs activ în poliomielită, experimentat clinic, este p-dietilbenzamidoditiobiuret (XIX) sau G 812 sintetizat de A. Girard și A Ray. Se dă în doze de 150 mg/kilocorp/zi la adult și 200 mg/kilocorp/zi la copil, cel puțin de 2 ani, timp de 20 de zile. Scade brusc febra și oprește paralizia, dar nu are efect în afecțiunile vechi ; este bine tolerat. Dacă se



XX

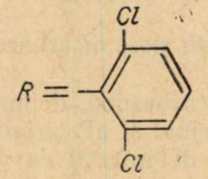
înlocuiește gruparea dietilbenzamido cu N-butilbenzamido sau morfolinilbenzamido, efectul rămîne același.

Din clasa O-ariltiocarbamaților este virustatic O-fenil-N-feniltiocarbamatul (XX), produs cristalizat cu pt=98° insolubil în apă, preparat conform schemei XX.



XXI XXII

Activi în viroza gripală s-au dovedit și derivații de o,o'-dihidroxidifenilsulfura. Astfel, 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetraclordifenilsulfura (XXI) este foarte activă, spre deosebire de produsele cu mai puțin clor în moleculă care sînt inactive. Din grupa acidului fenilazonaftionic se remarcă sarea de sodiu a acidului 4-clor-fenilazonaftionic (XXII) și mai ales sarea de sodiu a acidului 2,5-diclorfenilazonaftionic (XXIII).



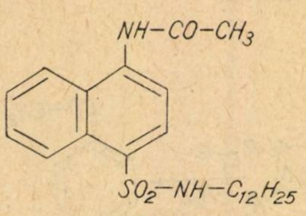
XXIII

Unii autori evidențiază efectul derivaților difenilsulfamidici aplicați cu succes în variolă la om. Cel mai activ s-a dovedit N-dodecanil-4-acetamidonaftalen-1-sulfamida sau PANS (XXIV), activ în infecții cu poliovirusuri. Dacă este înlăturată gruparea acetamido dispare activitatea.

Din clasa aldehidelor și cetonelor, cercetători italieni în frunte cu Cavallini au studiat comportarea multor compuși antivirotici.

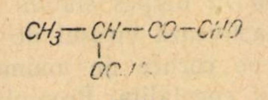
S-a emis teoria că substanțele antivirotice din această grupă trebuie să aibă două părți : un suport difenilic și o parte activă farmacologic-aldehidică. Sînt active α-cetoaldehidele, α-hidroxialdehidele, α-mercaptoal-

dehidele ; hidratul de α-ceto-β-etoxibutilaldehida sau Ketoxalul (XXV) este foarte activ în influenza.

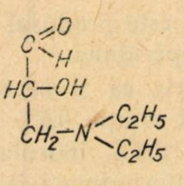


XXIV

Din grupa α-hidroxialdehidei, cel mai activ, dar totuşi mai slav decît produsul precedent *in vitro* este β-dietilaminolactaldehida (XXVI). Am-



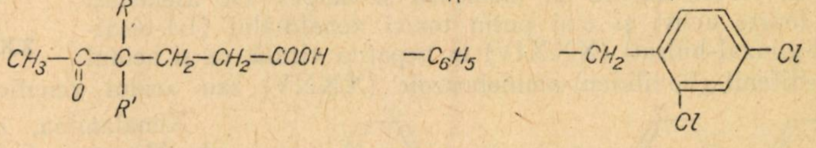
XXV



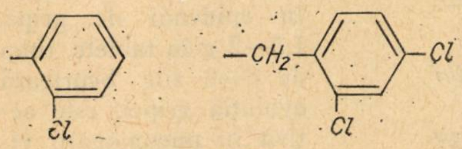
XXVI

bele au dezavantajul că sînt destul de toxice, dar derivaţii lor bisulfitici sînt mult mai bine suportaţi de organism.

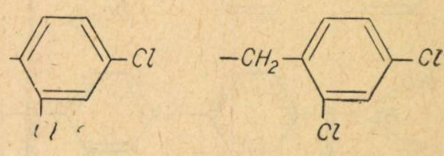
Foarte activi în viroza gripală sînt unii derivaţi ai acidului 5-oxo-capronic-4,4-difenil, substituiţi cu radicali aromatici simpli sau halogenaţi.



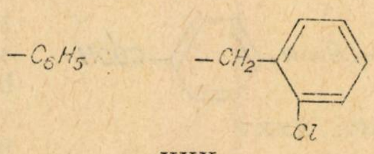
XXVII



XXVIII



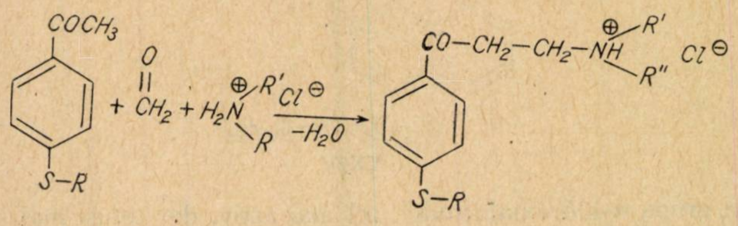
XXIX



XXX

Rezultatele cele mai bune în clinică le-a dat sarea de sodiu a acidului L-4-(o-clorobenzil)-4-fenil-5-cetocapronic (XXX), Kaprochlorona, virustatic puternic în influenza A.

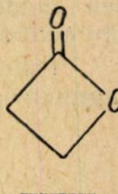
Unii derivaţi bazici ai propiofenonei (XXXI) sînt activi în influenza. Se obţin printr-o reacţie Manich.



XXXI

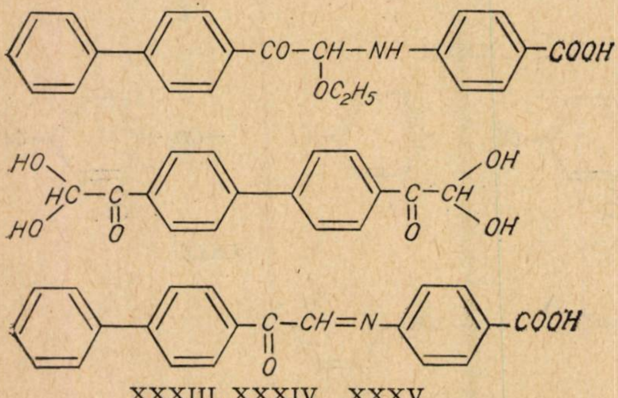
Cel mai activ este produsul cu pt=176°, în care R este etil şi azotul este heteroatomul piperidinei.

Activă *in vitro,* ca şi *in vivo* în herpes simplu este propiolactona (BPL) (XXXII). O soluţie 0,2% inactivează virusul de herpes pe şoarece. În concentraţie de 0,4%, inoculat pe cornee de maimuţă, imediat după virus, previne cheratoconjunctivita şi encefalita. Propiolactona se administrează în picături în soluţie de 0,2%.



XXXII

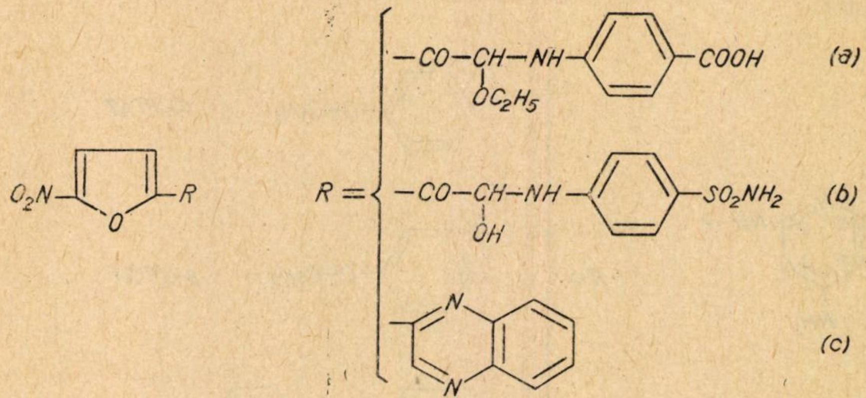
Derivaţii de ariliglioxal, greu solubili în apă, au fost experimentaţi în suspensie în ser fiziologic pe embrion de găină infectat cu virus de influenza. Cel care a intrat în practică este acidul p-(α-etoxi-p-fenil-fenacil)-aminobenzoic (XXXIII), xenalamina, acid xenazoic, xenovis, activă mai ales în viroze umane de influenza şi herpes. De asemenea sînt foarte activi şi mai puţin toxici xenaldialul (4,4-bisdifenil-glioxal-hidrat) (XXXIV) în hepatita virală, ca şi acidul p-(4-difenil-glioxiliden)-aminobenzoic (XXXV) sau acidul xenalic.



XXXIII, XXXIV, XXXV

Xenalamina, studiată de Magrassi şi Liu, se adiminstrează profilatic în epidemii de gripă, 1,5—2 g în tablete, timp de 6—8 zile. Scurtează evoluţia gripei, este activă în pneumopatii virale, rujeolă, varicelă, zona, la care opreşte sechlele dureroase. În herpes labial se obţine vindecarea cu 4 g/zi, timp de 6 zile. Se foloseşte ca profilactic şi curativ în varicelă, 1,25 g/zi, timp de 35 de zile. Scade febra, iar în viroze ale pielii şi mucoaselor, eritemul se menţine redus. Are avantajul că nu este toxică şi are activitate egală cu a kethoxalului.

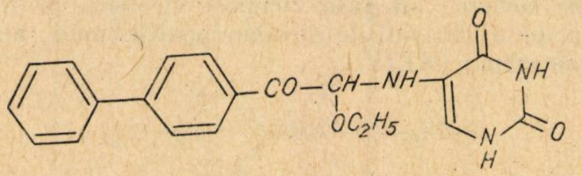
Alţi cercetători au sintetizat şi experimentat pe embrion de găină o serie de derivaţi de 5-nitrofuran-2-substituţi (XXXVI) care s-au dovedit



XXXVI

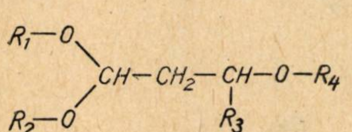
activi pe virusul de influenza. Derivatul „a" s-a dovedit mai activ decît xenalamina. Produsele „b" şi „c" sînt mai puţin active. S-au sintetizat şi derivaţi de 5-nitrofuran, fără să conţină grupul glioxilic, care însă sînt inactivi în influenza, dar sînt activi pe virusul *Psittacoris limfagranuloma.*

Activ în influenza este şi produsul XXXVII, care conţie un radical heterociclic bazic cu proprietăţi asemănătoare acizilor nucleici.



XXXVII

În grupa acetalilor se remarcă metil, etil, propilacetali ai aldehidelor hidroxipropionice şi butirice. Cei mai activi în virusul gripal sînt acetatul etilic al aldehidei etoxipropionice (XXXVIII), acetalul etilic al aldehidei etoxibutirice (XXXIX), acetalul propilic al aldehidei propioxibutirice (XL), care se pot folosi în profilaxia infecţiilor virotice.



$R_1, R_2, R_4 = -C_2H_5 \quad R_3 = H$

$R_1, R_2, R_4 = -C_2H_5 \quad R_3 = -CH_3$

$R_1, R_2, R_4 = -C_3H_7 \quad R_3 = -CH_3$

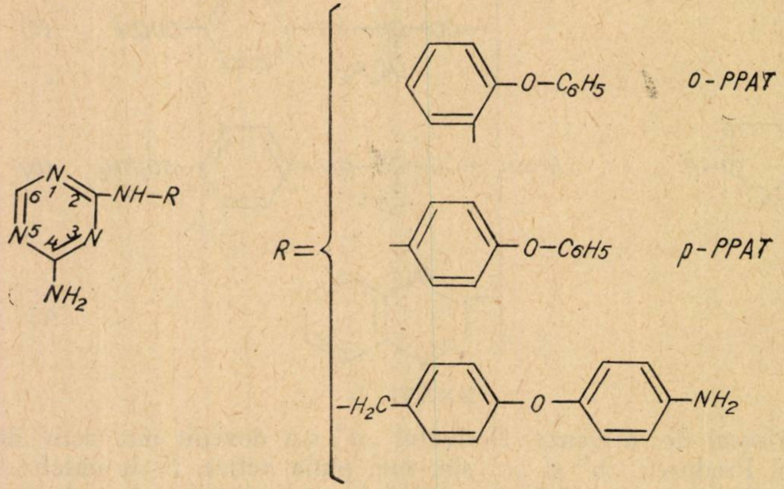
XXXVIII, XXXIX, XL

Se studiază în prezent dacă aldehidele eliberate prin hidroliza acetalilor sînt active sau nu.

Problema prezintă interes şi în cazul tiosemicarbazonelor aldehidelor aromatice care şi ele, prin hidroliză, dau aldehide.

În clasa triazinelor s-a studiat acţiunea unor derivaţi care sînt activi pe virusul gripal tip B şi pe virusul de poliomielită tip 2. Aceştia sînt

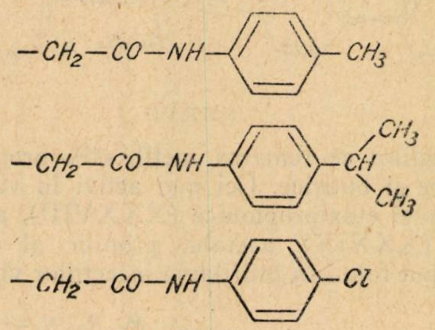
2-N-o-fenoxifenil-amino-4-amino-1,3,5-triazina (o-PPAT) (XLI), p-PPAT (XLII) şi 2 - N - p(4 - amino) - fenoxibenzil - amino-4'-amino-1,3,5 - triazina (XLIII).



XLI, XLII, XLIII

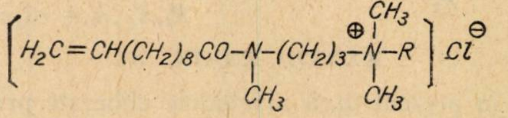
o-PPAT este cel mai bun în infecţii cu virus gripal B experimentat pe şoareci trataţi cu 24 de ore înainte de infectare şi o oră după infectare.

Cercetători sovietici au găsit compuşi virulicizi printre unele săruri cuaternare de amoniu, derivaţi de alchilaminoalchilamide ale acizilor alifatici ca acidul undecilenic (XLIV).



XLIV

Sînt active produsele în care R este :



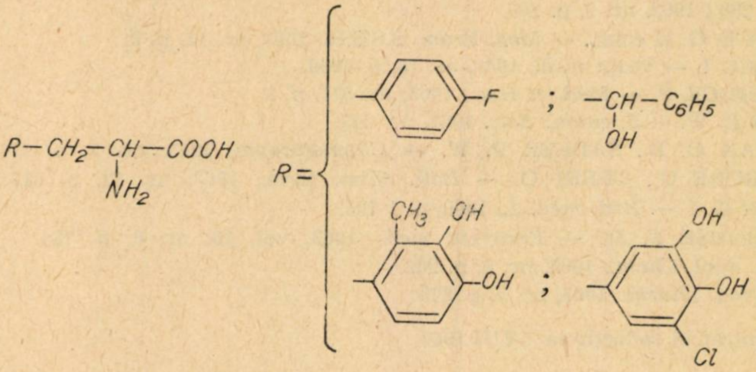
XLIV bis

Mai sînt active şi produsele în care în loc de grupul -$(CH_2)_3$- se află grupul oxifenilen sau aminofenilen, iar anionul este iodul ; deci, activitatea antivirotică depinde şi de radicalul legat între restul de acid unde-

cilenic şi azotul cuaternizat. Prezenţa radicalilor aromatici simpli sau halogenaţi în moleculă măreşte şi mai mult activitatea.

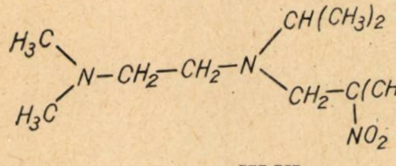
Din clasa aminoacizilor au acţiune virustatică compuşii cu formula (XLV)

Acţiunea lor este împiedicată de L-metionina şi fenilalanina.

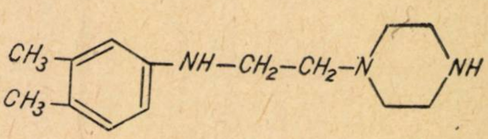


XLV

Între derivaţii diaminelor trebuiesc menţionaţi N,N-dimetil-N'-isopropil-N'-2-nitroisobutiletilendiamina (XLVI) şi un derivat de 3,4-xilidină şi anume N-(2-piperidiletil)-3,4-xilidina (XLVII).



XLVI



XLVII

După cum reiese din această succintă expunere, deşi chimioterapia afecţiunilor virotice este pe larg cercetată, compuşii antivirotici de sinteză, cu excepţia unui mic număr dintre ei, sînt încă în faza de experimentare clinică. În general, acţiunea produselor întrebuinţate în prezent în terapeutică este mai pronunţată la începutul afecţiunii şi mai puţin evidentă după instalarea virusului.

Sinteza unor compuşi mai activi continuă să preocupe pe cercetătorii din lumea întreagă.

BIBLIOGRAFIE

ANGELUCCI şi colab. — *Chemoterapia*, 1963, vol. 7, nr. 2, p. 113.
BAUER D. J., SALDER P. W. — *Brit. J. Pharmac.*, 1960, nr. 1, p. 101.
BAUER D. J. — *Lancet*, 1963, nr. 7 306, p. 494.
BERNHEIM PH. — *Méd. et Hyg.*, 1962, nr. 572, p. 923.
ENGLE C., LIU O. — *J. Immunol.*, 1962, vol. 89, nr. 4, p. 531.
GUALTIERI F. — *Il Farmaco*, 1962, nr. 6, p. 430.
KAUFMAN H. — *Chemoterapia*, 1963, vol. 7, nr. 1, p. 1.
GORET P., PILET C. — *Thérapie*, 1963, nr. 18, p. 33.

LEONARDI G. — *Lancet*, 1961, nr. 7 204, p. 718.
LIU O. — *Méd. et Hyg*. 1961, nr. 514, p. 641.
NAKATA J., UDEA TACHEO — C. A., 1961, 553.
PERINA Z. — *Cs. Farm.*, 1962, nr. 1, p. 29.
PERŞIN G. N. şi colab. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1961, nr. 6, p. 690 ; 1962, nr. 3, p. 298 ; 1962, nr. 2, p. 209.
POPOVA E. G. şi colab. — *Med. Prom.* S.S.S.R., 1960, nr. 12, p. 3.
PREDESCU I. — *Viaţa med.*, 1963, nr. 15, p. 1009.
RENTCHNICK P. — *Méd. et Hyg.*, 1963, nr. 577, p. 1.
SADLER R. W. — *J. chem.*, *Soc.*, 1961, nr. 243.
SULLIVAN O. D., SADLER P. W. — *Chemoterapia*, 1963, nr. 7, p. 17.
VALCURONE G., CERRI O. — *Boll. chim. farm.*, 1963, nr. 12, p. 817.
WATSON G. I. — *Brit. med. J.*, 1960, p. 1 785.
WHITEHOUSE F. Jr. — *Excerpta med.*, 1963, vol. 16, nr. 6, p. 734.
* * * — *J. appl. Chem.*, 1963, nr. 8, p. 202.
* * * — *Prod. pharm.*, 1963, nr. 5, p. 273.

Articol intrat în redacţie la 7.VIII.1964.

Indicele de clasificare : 675.7 : 576.858.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 3, anul 1965

Valorificarea plantei *Rumex alpinus* L. Nota I. Repartiția derivaților antracenici în organele plantei și factorii care influențează calitatea drogului

L. ADÁM, MARGARETA HINTS, Z. KISGYÖRGY

Lucrare efectuată în laboratorul de farmacie galenică și farmacognozie, I.M.F., Tîrgu Mureș

Deși se cunoaște de mai multe decenii că rizomul ștevici stînelor conține antraglicozide (9) și mai mulți cercetători au atras atenția asupra acestui drog (5, 8, 12, 13), produsul *Rhizoma Rumicis alpini* nu este utilizat în scop terapeutic.

O specie indigenă de *Rumex* (*R.conglomeratus* Murr.) a fost studiată în anii precedenți de Gh. Niculescu (10) și s-a ajuns la concluzia că *Rumex conglomeratus* se poate folosi ca laxativ în loc de coajă de frangula.

Avînd în vedere aceste considerente și ținînd seamă de cantitățile însemnate de drog care s-ar putea recolta, precum și de faptul că prin exploatarea ștevici stînelor și însămînțarea acestor terenuri cu ierburi valoroase s-ar putea îmbunătăți calitatea pășunilor subalpine, cu ani în urmă am întreprins un studiu asupra posibilităților de valorificare a acestei specii (2, 3).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Metoda de dozare. Negăsind în literatură nici o metodă de dozare a derivaților antracenici, elaborată special pentru speciile de *Rumex,* am comparat 4 metode fotocolorimetrice — metodele Fairnbairn (6), Paris (11), Schmid (15) și Auterhoff (1) — preconizate pentru rizomii de revent. Am găsit că cea mai corespunzătoare este metoda Auterhoff, fiind destul de expeditivă și precisă.

Din cauză că se cunosc mai multe variante ale metodei Auterhoff (4, 7, 12), elaborate pentru diferite produse brute, am verificat fiecare etapă a metodei, pentru a o adapta la dozarea principiilor active ale ștevici. Studiind condițiile de hidroliză am constatat că în cazul cînd scindarea glicozidelor s-a efectuat la o temperatură mai redusă (cu un amestec de 10 ml acid acetic glacial și 10 ml eter, prin fierbere timp de 1 oră), conținutul în antranoli este mai ridicat, fără ca valoarea referitoare la conținutul total în derivați antracenici să fie influențată. Am mai observat că, pentru oxidarea ulterioară a antranolilor, sînt suficiente 60 de minute de încălzire în loc de 2 ore, cît era prevăzut în metoda originală.

Toate determinările le-am efectuat aplicînd aceste modificări. Materialul analizat a fost uscat la temperatura camerei și după pulverizare (sita VI) a fost menținut cel puțin o săptămînă în exicator.

1. *Repartiția derivaților antracenici*

Din cauză că datele din literatură (5, 8, 12, 13), în legătură cu principiile active ale ștevieі stînelor se referă numai la organele subterane, iar la unele specii s-au găsit cantități însemnate de antrachinone în frunze (10), la mai multe probe de *Rumex alpinus* L. am dozat derivați antracenici în toate organele. O parte a probelor a provenit din flora spontană (Muntele Mezinul din Munții Ciucului), iar altele din grădina de plante medicinale a I.M.F., Tîrgu-Mureș.

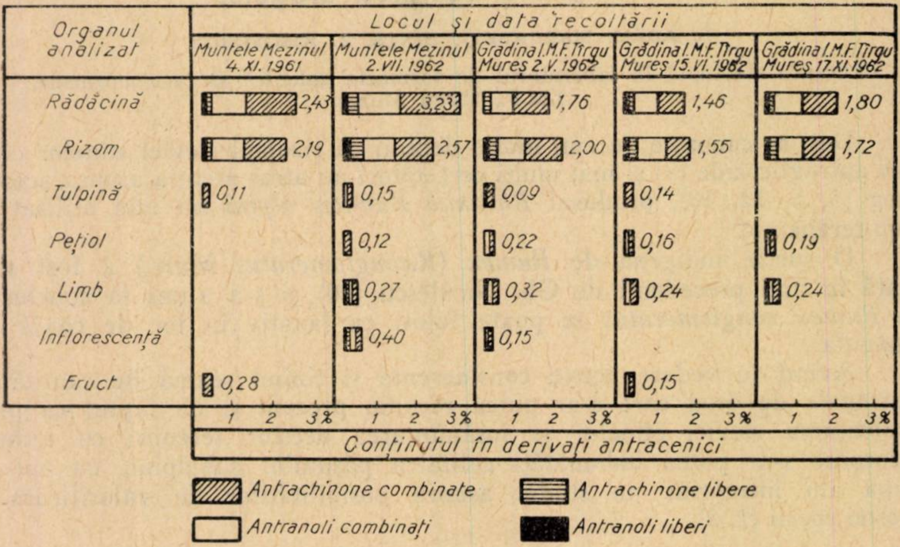


Fig. 1. — Repartiția derivaților antracenici în organele ștevieі.

Din figura 1, se poate constata că rădăcinile și rizomii conțin cantități de 5—10 ori mai mari de derivați antracenici decît organele aeriene, deci numai organele subterane au însemnătate practică.

Cantitățile de 2—3% de derivați antracenici găsite la probele provenite din flora spontană sînt destul de importante, avînd în vedere că, întrebuințînd aceeași metodă de dozare, am obținut valori cuprinse între 2,00 și 2,50% la coji de frangula și 1,87—2,48% în rizom decojit de *Rheum palmatum*, cultivat în grădina de plante medicinale a I.M.F., Tîrgu-Mureș.

Pentru a stabili dacă întregul rizom este valoros sau numai anumite porțiuni și toate rădăcinile sînt la fel de valoroase, am urmărit repartiția principiilor active în diferite părți ale rizomului și în diferite rădăcini.

Am divizat mai mulți rizomi în cîte 3 părți, de 8—15 cm lungime, și am dozat separat derivații antracenici în aceste porțiuni și separat în rădăcinile care aparțin acestor părți.

Rezultatele dozărilor sînt consemnate în figura 2 din care reiese că partea a II-a a rizomilor este mai bogată în principii active decît extremitățile. Partea dinspre vîrful rizomului conține cantități relativ mai mari de antranoli. Diferențele sînt însă mici, fără importanță practică. Rădăcinile care au originea din diferite regiuni ale rizomului conțin cantități egale de principii active.

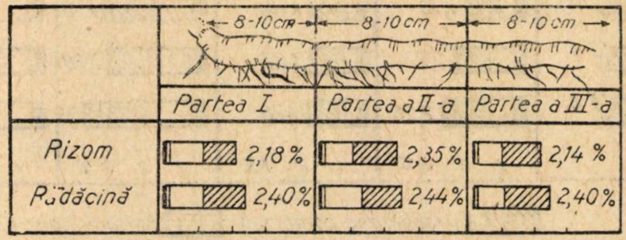


Fig. 2 — Repartiția derivaților antracenici în diferitele părți ale rizomilor și în rădăcinile care aparțin acestor părți.

La plantele din cultură, la care în primii ani de vegetație rădăcinile s-au dezvoltat mai puternic, am împărțit rădăcinile mai groase și cele mai subțiri, destul de lungi, în 3 părți de 5—10 cm lungime, dozînd separat principiile active în fiecare porțiune.

Valorile înserate în figura 3 arată că porțiunile dinspre vîrful rădăcinii sînt mai bogate în derivați antracenici decît celelalte porțiuni. În rădăcinile subțiri am găsit cantități ceva mai mari de principii active decît în rădăcinile groase.

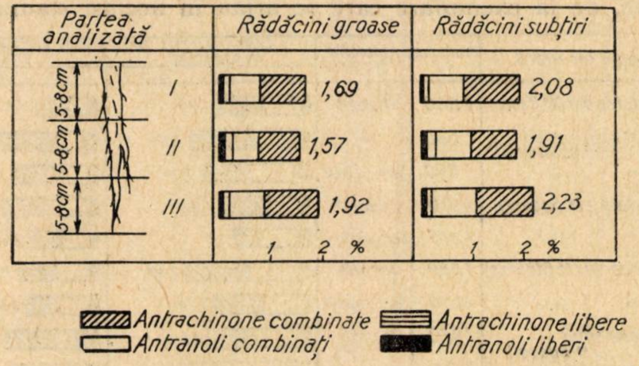


Fig. 3. — Repartiția derivaților antracenici în diferitele părți ale rădăcinilor.

Deoarece printr-un studiu histochimic nu am putut trage concluzii cantitative privind repartizarea derivaților antracenici în țesuturile organelor subterane, am împărțit rizomi și rădăcini recent recoltate, într-o parte corticală și una centrală. Dozînd separat aceste părți, am urmărit să stabilim că este indicată sau nu decorticarea acestor organe.

Datele din figura 4 demonstrează că în partea corticală a rădăcinii am găsit — în majoritatea cazurilor — cantități mai mari de principii active decît în partea centrală. La rizomi, situația a fost inversă, însă

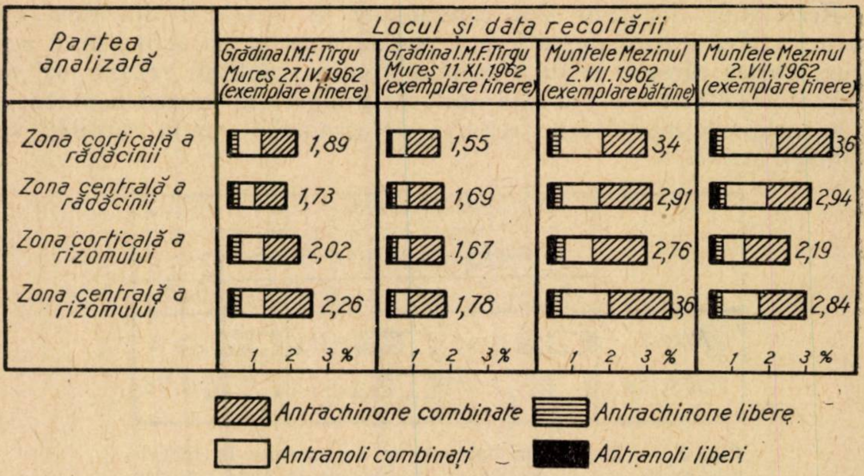


Fig. 4. — Repartiția derivaților antracenici în zona corticală și zona centrală a organelor subterane ale ștevei.

diferențele nu sînt atît de mari ca să impună decojirea lor, mai ales că aceste părți au reprezentat 33—47% din greutatea totală a rizomilor.

2. *Conținutul în derivați antracenici în organele ștevei stînelor recoltate la altitudini diferite*

În vederea obținerii unor date referitoare la influența altitudinii și insolației asupra calității produselor, în decurs de o săptămînă am recoltat rizomi și rădăcini de *Rumex alpinus L.*, la diferite altitudini, din locuri însorite și semiumbrite, de la exemplare care se aflau în același stadiu de dezvol-

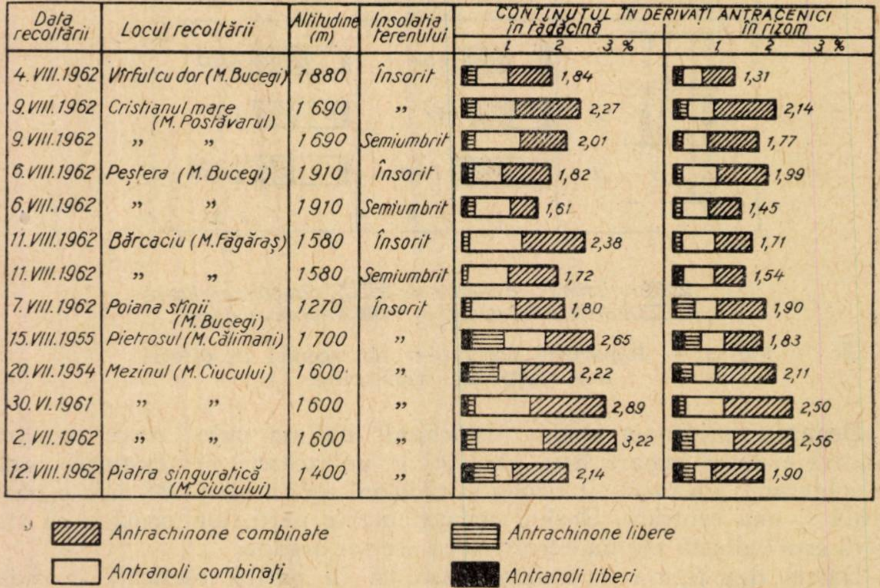


Fig. 5. — Conținutul în derivați antracenici în organele subterane recoltate la diferite altitudini.

tare (după înflorire, cu fructe necoapte). Rezultatele dozărilor sînt cuprinse în figura 5, în care sînt incluse și cîteva valori obținute la probe recoltate cu alte ocazii, în perioada de vară.

Nu există nici o corelație între altitudine și conținutul în derivați antracenici, deci calitatea produsului nu este influențată de altitudine, cel puțin între limitele 1 200 și 1 900 m. Exemplarele recoltate din loc însorit au fost mai bogate în principii active decît cele recoltate din locurile semiumbrite ale aceleiași stațiuni.

3. *Influența metodei de uscare asupra calității drogului*

Pentru a stabili care este cel mai bun procedeu de uscare, mai multe probe de rizom și rădăcină mai groasă au fost despicate în două, o parte fiind uscată la 20—25°, iar cealaltă la 95—100°, iar alte probe au fost despicate în patru și au fost uscate la 20—25°, la 60—65°, la 95—100° și o parte cu lămpi de raze infraroșii. Rezultatele sînt trecute în figura 6.

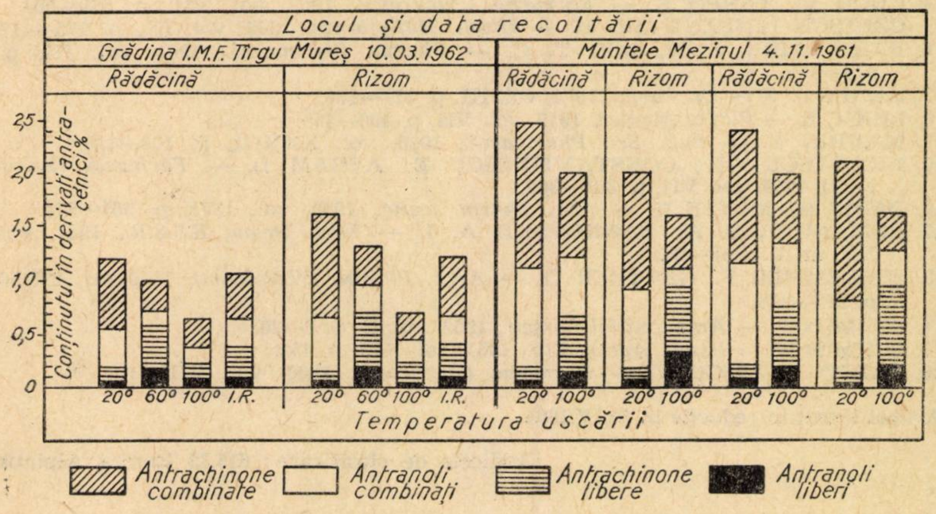


Fig. 6. — Variația conținutului în derivați antracenici dependent de procedeul de uscare.

Din datele figurii 8 se poate constata că, în toate cazurile, drogurile uscate la 20—25° au fost cele mai bogate în principii active și au conținut cantități mai mari de derivați antracenici combinați (glicozide) și forme reduse (antranoli). Datorită faptului că, din punct de vedere farmacologic (14), antraglicozidele și formele reduse sînt mai valoroase decît agliconii, respectiv formele oxidate (antrachinone), uscarea la temperatura de 20—25° este cea mai avantajoasă.

CONCLUZII

1. Organele subterane ale ștevíei stînelor (*Rumex alpinus* L.) conțin principii active în cantități de 5—10 ori mai mari decît organele aeriene. În probele provenite din flora spontană s-au găsit derivați antracenici în proporție de 1,61—3,23% în rădăcini și 1,31—2,57% în rizomi.

În consecință, *radix et rhizoma Rumicis alpini* aparțin drogurilor indigene celor mai bogate în derivați antracenici.

2. Derivații antracenici sînt destul de uniform repartizați în diferitele părți ale organelor subterane.

3. Conținutul în derivați antracenici este independent de altitudine (între 1 200 și 1 900 m), fiind în funcție de alți factori ecologici, dintre care insolația are o însemnătate vădită.

4. Cel mai corespunzător procedeu de uscare este uscarea la temperatura de 20—25°.

BIBLIOGRAFIE

1. AUTERHOFF H. — *Dsch. Apoth.-Ztg.*, 1951, vol. XCI, p. 415—417.
2. ADÁM L., SZÁNTHÓ E., KISGYÖRGY Z. — A II-a sesiune științifică a I.M.F. Tg. Mureș, 1957, p. 133—134.
3. ADÁM L. — *Rev. Med.*, 1962, vol. VIII, p. 316—321.
4. CUCU V., TARPO E. — *Farmacia (București)*, 1959, vol. VII, p. 559—564.
5. CZETSCH LINDENWALD H. — *Dtsch. Heilpflanze*, 1943, vol. IX, p. 175—117.
6. FAIRNBAIRN J. W, LOU T. C. — *Pharm. Pharmacol.*, 1951, vol. III, p. 918—925.
7. KRAUS L. J. — *Čs. Farm.*, 1954, vol. III, p. 171—174.
8. LUKIC E. — *Planta Medica*, 1959, vol. VII, p. 400—405.
9. MAURIN E. — *Bull. Sci. Pharmacol.*, 1926, vol. XXXIII, p. 138—140.
10. NICULESCU GH., CONSTANTINESCU E., AVRAM L. — *Farmacia (București)*, 1959, vol. VII, p. 361—369.
11. PARIS R., MOYSE H. — *Ann. pharm. franç.*, 1958, vol. XVI, p. 561—574.
12. ROMANOVA S. A., BANKOVSKII A. I. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1961, vol. XV, nr. 1, p. 16—20.
13. SCHLEMMER F., GENTNER O. — *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1940, nr. 278/50, p. 252—283.
14. SCHMID W. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1952, vol. II, p. 6—20.
15. SCHMID W. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1951, vol. XCI, p. 452.
16. TARPO E., CUCU V. — *Farmacia (București)*, 1960, vol. VIII, nr. 76.

Articol intrat în redacție la 20.IV.1964.

Indicele de clasificare : 615.32 Rumex Alpinus.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 3, anul 1965

Flora medicinală spontană din Raionul Tg. Neamț

MARIA RETEZEANU, ELENA TARPO

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Raionul Tg. Neamț prezintă un relief destul de variat : cea mai mare parte a teritoriului cercetat este deluroasă, cu variații de relief care ating înălțimi pînă la 1 230 m (vîrful Măgura, spre sud-vest). Ale porțiuni împădurite sînt : pădurea Pipirig care ajunge pînă în jur de 1 000 m (dealul Petru-Vodă, Chițigaia, Hălăuca), pădurea Neamțului, dealul Procov, pădurea Secu-Sihăstria și dealul Sihla ale căror culmi ating înălțimea de 1 000 m.

Un alt corp important de pădure este cea de la Văratec, Agapia-Filioara. În partea sudică se găsesc dealurile împădurite de la Cracăul Negru, Horaița și Horoicioara (1 000 m) și Mitocul Bălan.

În partea estică a raionului, unde sînt mai mult dealuri acoperite cu teren arabil, găsim o porțiune împădurită la Grași. Ca ape mai importante cităm : Valea Moldovei ce se găsește ca hotar în partea estică a raionului, cu afluenți mai importanți Ozana și Topolița. Apa Ozanei străbate raionul de la vest spre est și are afluenți mai importanți Cotnăreț, Mihăești, Domesnic, Nemțișorul și Secu. În partea sudică a raionului se află pîrîul Cracăul Negru.

Întreaga regiune cuprinde din punct de vedere geologic mai multe unități structurale, care se dispun ca niște fîșii de la nord spre sud și se delimitează una față de alta prin linii tectonice de contact anormal. Aceste unități sînt : unitatea est-internă, medio-internă, medio-marginală și unitatea externă și pericarpatică (8).

RĂSPÎNDIREA PLANTELOR MEDICINALE ÎN RAIONUL CERCETAT

Metoda de lucru este aceea folosită și în lucrările anterioare (3, 13, 15).

Pentru completarea textului din lucrare s-a întocmit o schiță a teritoriului cercetat, în care, pentru reprezentarea cantitativă a speciilor din localitățile respective, am adoptat sistemul din alte lucrări anterioare (13).

Cercetările întreprinse de noi în acest raion ne-au dat prilejul să identificăm 68 de specii de plante medicinale aparținînd la 62 de genuri cuprinse în 32 de familii. În schița I sînt redate grafic aprecierile cantitative de materie primă ce se pot obține anual de la cele mai răspîndite

specii de plante medicinale. În tabelul I am centralizat evaluările cantitative ale speciilor caracteristice raionului studiat și de la care se pot obține cantități remarcabile de droguri vegetale.

În afară de speciile enumerate în tabelul I și a căror răspîndire este figurată în schița I semnalăm și posibilitatea de recoltare a următoarelor specii : *Juniperus communis* L. (*fructus* = 3 500) ; *Corylus avellana* L. (*folium* = 1 500) ; *Potentilla anserina* L. (*herba* = 3 500) ; *Thymus sp.* (*herba* = 3 500) ; *Plantago sp.* (*folium* = 3 000) ; *Asperula odorata* L. (*herba* = 2 500) ; *Achillea millefolium* L. (*herba* = 2 400) ; *Bellis perenis* L. (*herba* = 2 400) ; *Arctium lappa* L. (*radix* = 3 300).

Pe lîngă aceste specii mai sînt valorificabile unele cantități cuprinse între 500 și 2 000 kg. materie primă uscată de la următoarele specii : *Lichen Quercus* în pădurile de foioase de la Grași ; *Polygonum hydropiper* L. se poate recolta de pe Valea Domesnicului, Pipirig-Pițiligeni ; *Asarum europaeum* L. și *Viola odorata* L., la Mitocul Bălan, dealul Procov, Dolia Neamțului ; *Chelidonium majus* L. sporadic prin tot raionul ; *Hypericum perforatum* L. prin poienile Horoicioara, Secu, Valea Alb-Negru, Domesnic, Valea Agapiei ; *Crataegus monogyna Jacq* la liziera pădurilor Grași, Mitocul Bălan, Groși, Nemțișorul, Secu ; *Alchemilla vulgaris* L. în special la Mitocul Bălan-Bouleț-Chitele. Specia *Cerasus avium* (L.) Mnch. este frecventă în unele comune ca : Urecheni, Ghindădani, Verșeni, Mitești, Borșeni, Războieni, Davideni, Topolița, Bălțătești. *Trifolium repens* L. este răspîndit prin toate poienile, iar specia *Malva neglecta Wallr.* este destul de răspîndită prin comune. Prin păduri găsim de asemenea *Pulmonaria montana Lej. ssp. mollissima* ca la Mitocul Bălan, Neamț, Procov, Hălăuca, pîrîul Paltinului, Sihla, pădurea Văii Alb-Negru. *Symphytum officinale* L. este mai frecvent la Crăcăoani-Ghindădani, Dumbrava, Leghin, pîrîul Carpen, Secu. *Specia Hyoscyamus niger* L. este răspîndită în mai multe puncte ca la Crăcăoani, Secu, Pipirig etc., *Verbascum phlomoides* L. este răspîndit mai ales în albia Ozanei, a Cracăului Negru, precum și Valea Alb-Negru ; *Linaria vulgaris* L. o găsim răspîndită la marginea drumurilor, *Betonica officinalis* L. este mai frecventă la Grași, Groși, Poiana Neamțului și Nemțișorului, Dumbrava, dealul Procov. *Origanum vulgare* L. mai frecvent la Pipirig, Mitocul, Bălan, Secu, Agapia, Domesnic ; *Gentiana asclepiadea* L., răspîndită la Hălăuca, pîrîul Paltinului, Dolia, Valea Rea, Sihla, Secu, Domesnic, Ploton, Petru Vodă, Valea Agapiei ; *Artemisia absinthium* L. și *Cichorium inthybus* L. foarte răspîndite în tot raionul ; *Colchicum autumnale* L., mai frecvent la Horaița, Poiana Ormului, Horoicioara, Pîrîul Carpen.

Celelalte specii de plante medicinale sînt răspîndite în cantități mai mici și deci nu prezintă importanță economică.

Tabelul 1

Denumirea speciei	Organul de plantă la care s-a efectuat evaluarea	1/2 t.	1 t.	2 t.	4 t.	5 t.	10 t.	20 t.	30 t.	40 t.
Dryopteris filix mas (L) Schot.	*Rhizoma*	////				////	////		////	
Betula verrucosa Ehrh.	*Folium*	////	////	////		////				
Juglans regia L.	*Folium*		////	////	////				////	
Urtica dioica L.	*Folium*	////	////	////					////	//////
Viscum album L.	*Folium cum stipites*	////		////					////	
Rubus plicatus Wne şi Nees species varia	*Folium*								////	
Rubus idaeus L.	*Folium*									
Fragaria vesca L.	*Folium*		////				////			
Rosa canina L. şi R. dumalis Bechst.	*Fructu*					////				
Primula officinalis (L) Hill.	*Radix*					////				
Vaccinium myrtillus, L.	*Folium*		////			////				
Atropa belladonna L.	*Radix*		////	////		////				
Mentha longifolia (L) Nath.	*Herba*						////			
Sambucus ebulus L.	*Fructus*					////				
Tussilago farfara L.	*Folium*									//////
Petasites hybridus (L) G. M Sch.	*Radix*	////			////					//////
Taraxacum officinal Web.	*Radix*						////			
Veratrum album L.	*Rhizoma et radix*				////	////				

Observaţie; spaţiile haşurate reprezintă cantitatea de materie primă uscată, evaluată în tone.

CERCETĂRI PRIVIND CONŢINUTUL ÎN PRINCIPII ACTIVE AL UNOR SPECII MEDICINALE

Din diferite puncte ale raionului am ridicat o serie de probe de plante medicinale, care au fost analizate în laboratoarele Institutului nostru. Rezultatele acestor determinări sînt redate în tabelul II.

Din analiza acestui tabel se desprind următoarele constatări :

La plantele cu oleuri volatile, conţinutul în principii active se încadrează în prevederile din F. R. VII. şi ale literaturii de specialitate.

La *Herba Serpylli* sînt variaţii de conţinut în principii active cuprinse între 0,70 şi 0,94%. Această diferenţiere se datoreşte, după cum afirmă şi alţi autori, faptului că drogul este alcătuit din mai multe specii ale aceluiaşi gen.

La *Herba Millefolii*, uleiul esenţial este cuprins între 0,30 şi 0,40% şi din analizele efectuate pe mai multe exemplare s-a dovedit a fi foarte bogat în azulen.

Din cercetările lui Riabova (14) şi Pankova (10) şi ale altor autori, speciile de *Primula* se situează printre primele plante cu conţinutul ridicat în vitamina C. Adam şi colab. (1) studiază de asemenea conţinutul în vitamina C al frunzelor de *Primula* de la noi din ţară.

În cercetările noastre am găsit valori cuprinse între 1,26 (la circa 500—560 m altitudine) şi 1,84% la 1 000 m altitudine. Constatăm o creştere a conţinutului în vitamina C, în raport cu înălţimea, fapt care a mai fost semnalat la fructele de măceş (2, 9, 16). Această variabilitate a conţinutului în vitamina C în raport cu altitudinea a mai fost cercetată de unii dintre noi (12) la acele de conifere.

Totuşi, la noi în ţară nu s-au găsit frunze de *Primula* cu un conţinut de 5,9% (7), cum se semnalează în alte ţări.

Menţionăm că cele două specii de *Rosa pendulina* au un conţinut mai sărac în vitamina C decît cel citat în literatură (16), speciile fiind amplasate şi la înălţime mai joasă.

Conţinutul în alcaloizi al rizomilor şi rădăcinilor de *Veratrum* se încadrează în prevederile din F.R.VII. şi din analizele efectuate pe mai multe exemplare rezultă că cei din Dealul Secu sînt mai bogaţi în conţinut decît cei din Poiana Mînăstirii Neamţ (totuşi şi aceştia depăşind limitele farmacopeei).

Rizoma Filicis prezintă de asemenea un conţinut în filicină apreciabil.

Folium Hyoscyami, care în majoritatea regiunilor din ţară are un conţinut foarte variat, fapt semnalat de unii dintre noi (4), lucru constatat şi în acest raion.

Radix Belladonna recoltată la începutul perioadei de vegetaţie are un conţinut care depăşeşte prevederile minime din F.R.VII.

Subliniem că examenele recoltate de la Mitocul Bălan au conţinutul cel mai ridicat.

Referitor la părţile aeriene, analizele efectuate confirmă datele din literatura de specialitate (6), că vîrfurile plantei sînt cele mai bogate în alcaloizi comparativ cu frunzele.

Radix Belladonna recoltată în plină vegetaţie demonstrează încă o dată conţinutul slab în alcaloizi, datorită migrării lor în plantă.

Tabelul II

Denumirea produsului	Locul recoltării	Stadiul produsului	Data recoltării	Umiditatea (g%)	Conținut în mg% în principii active
1. *Herba Serpylli*	Războieni	În timpul înfloririi	30.V.1964	11,03	0,70 Oleu eteric
2. ,, ,,	Tg. Neamț	,, ,, ,,	25.V.1964	11,80	0,73 ,, ,,
3. ,, ,,	Magazia	,, ,, ,,	25.V.1964	12,40	0,88 ,, ,,
4. ,, ,,	Grași	,, ,, ,,	25.V.1964	10,70	0,92 ,, ,,
5. *Herba Menthae longifoliae*	Crăcăoani	Înainte de înflorire	24.V.1964	12,61	0,75 ,, ,,
6. ,, ,, ,,	Dolia	În timpul înfloririi	26.VIII.1964	11,40	0,79 ,, ,,
7. ,, ,, ,,	Sihla	,, ,, ,,	27.VIII.1964	9,80	1,12 ,, ,,
8. *Herba Origani*	Secu	,, ,, ,,	27.VIII.1964	12,20	0,43 ,, ,,
9. ,, ,,	Mitocul Bălan	,, ,, ,,	29.VIII.1964	12,93	0,43 ,, ,,
10. ,, ,,	Pipirig	,, ,, ,,	26.VIII.1964	11,20	0,59 ,, ,,
11. ,, *Millefolii*	Agapia	,, ,, ,,	29.VIII.1964	10,70	0,30 Oleu eteric cu azulen
12. ,, ,,	Secu	,, ,, ,,	27.VIII.1964	10,90	0,42
13. ,, ,,	Domesnic	,, ,, ,,	28.VIII.1964	11,90	0,48
14. *Fr. Juniperi*	Pițigligeni	Fructe imature	26.VIII.1964	10,05	0,66 Oleu eteric
15. *Fol. Primulae officinalis*	Magazia	În timpul înfloririi	25.V.1964	9,98	1,26 Vitamina C
16. ,, ,, ,,	Cracăul Negru	,, ,, ,,	24.V.1964	10,67	1,52 Vitamina C
17. ,, ,, ,,	Horaița	,, ,, ,,	25.V.1964	10,69	1,60 Vitamina C
18. ,, ,, ,,	Pădurea Grași	,, ,, ,,	26.V.1964	10,56	1,68 ,, ,,
19. ,, ,, ,,	Horoicioara (1 000 m)	,, ,, ,,	26.V.1964	9,86	1,84 ,, ,,
20. *Fr. Cynosbati*[1] (*Rosa canina*)	Mitocul Bălan	În pîrg	30.VIII.1964	56,80	1,78 ,, ,,
21. ,, ,, ,, ,,	Valea Arini	,, ,,	29.VIII.1964	59,06	0,83 ,, ,,
22. ,, ,, ,, ,,	Valea Rea, Secu	,, ,,	27.VIII.1964	57,40	0,80 ,, ,,

23.	„ „ „ „	Tg. Neamţ sub cetate	„ „	31.VIII.1964	59,90	0,46 „ „
24.	*Fr. Cynosbati (Rosa pendulina* var *pubescens)*	Valea Stîncii	„ „	28.VIII.1964	73,08	3,33 „ „
25.	*Fr. Cynosbati (Rosa pendulina* var. *Gusuleacii)*	Domesnic	„ „	28.VIII.1964	66,60	4,08 „ „
26.	*Rhiz. Filicis*	Mitocul Bălan	Apariţia frunzelor	2.III.1964	12,10	2,95 Filicină brută
27.	„ „	Secu	„ „	2.III.1964	12,40	2,75 „ „
28.	„ „	Vîrful Verde	„ „	2.III.1964	12,02	1,95 „ „
29.	*Radix Veratri*	Poiana Neamţ	Înainte de înflorire	27.V.1964	—	1,14 Alcaloizi totali
30.	„ „	Secu	„ „ „	30.V.1964	—	1,34 „ „
31.	*Fl. Hyoscyami*	Crăcăoani	În timpul înfloririi	24.V.1964	—	0,03 Alcaloizi totali exprimaţi în hiosciamină
32.	„ „	Secu	„ „ „	30.V.1964	—	0,04 „
33.	„ „	Graşi	„ „ „	25.V.1964	—	0,05 „
34.	„ „	Boboeşti	„ „ „	26.VIII 1964	—	0,02 „
35.	„ „	Pipirig	În timpul fructificării	30.VIII.1964	—	0,03 „
36.	*Rad . Belladonnae*	Domesnic	Începutul vegetaţiei	25.III.1964	—	0,49 Alcaloizi totali
37.	„ „	Mitocul Bălan	„ „	25.III.1964	—	0,52 „ „
38.	*Fol. Belladonnae*	Graşi	Înainte de înflorire	25.V.1964	—	0,28 „ „
39.	*Sumitates*[2] *Belladonnae*	Graşi	„ „ „	25.V.1964	—	0,34 „ „
40.	*Herba Belladonnae*	Cracăul Negru	„ „ „	25.V.1964	—	0,21 „ „
41.	*Fol. Belladonnae*	Mitocul Bălan, Bouleţ	În timpul înfloririi	5.VII.1964	—	0,30 „ „
42.	*Rad. Belladonnae*	Secu, Valea Rea	În timpul fructificării	27.VIII.1964	—	0,32 „ „
43.	„ „[3]	Sihla	„ „ „	27.VIII.1964	—	0,20 „ „
44.	„ „[3]	Sihla	„ „ „	„	—	0,18 „ „
45.	„ „[3]	Dealul Alb-Negru	„ „ „	„	—	0,11 „ „
46.	*Herba Belladonnae*[3]	„ „	„ „ „	„	—	0,20 Dozat fără fructe
47.	*Radix Belladonnae*[3]	„ „	„ „ „	„	—	0,22 Alcaloizi total

[1] La Fructus Cynosbati, analizele s-au efectuat pe fructe proaspete.
[2] Analizele s-au efectuat de la acelaşi individ.
[3] Analizele s-au efectuat de la acelaşi individ.

Acest fapt motivează de ce se recoltează rădăcinile la începutul sau sfîrşitul vegetaţiei.

Din analizelele efectuate se trage concluzia că frunzele recoltate în timpul maturizării fructelor au un conţinut slab în alcaloizi, fapt care reiese din analizele efectuate în perioada de fructificaţie, cînd conţinutul cel mai mare de alcaloizi se găseşte în fructe.

DENUMIRI POPULARE LOCALE

Rosa canina et R. dulamie = ghimpuruş, cocăzdări ; *Juniperus communis* = iperi, jnepeni ; *Vinca sp.* = cununiţă, vincă ; *Bellis perenis* = bumbişori, părăluţe ; *Dryopteris filix mas* = cerga lupului ; *Chelidonium majus* = iarbă de negi; *Crataegus monogyna* = măceşe; *Petasites hybridus* = brusturele caprei ; *Epilobium angustifolium* = zburătoare.

CONCLUZII

Cercetările întreprinse în vederea valorificării florei medicinale spontane din acest raion ne permit să tragem următoarele concluzii generale :

1. Raionul Tg. Neamţ, datorită amplasării sale, posedă o floră care numără circa 65 de specii de plante medicinale ce se pot recolta.

2. Speciile medicinale care se găsesc în cantităţi apreciabile sînt : *Dryopteris filix mas, Viscum album, Rubus idaeus, Rosa sp., Primula officinalis, Vaccinium myrtillus, Atropa belladonna, Thymus cp., Petasites hybridus* etc.

3. Din nenumăratele determinări chimice efectuate, pe probe luate din diferite puncte ale acestui raion, rezultă, după cum reise din analiza detaliată a datelor din tabelul I că din punct de vedere calitativ, această floră medicinală sponană se situează la un nivel superior.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAM L., HICKEL L. — *Rev. Med.*, 1957, vol. 3, nr. 3.
2. ADAM L., KOPP E., KOTILLA E., RACZ G. — *Rev. Med.*, 1956, vol. 2, nr. 2,
3. BOJOR O. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, p. 51.
4. BOJOR O., RETEZEANU M., MIHĂILESCU M., CONSTANTNESCU C. — Comunicări de botanică, vol. II, partea a II-a, 1963, p. 291.
5. BORZA AL. — *Conspectus Florae Romaniae Regionuque offinum,* Ed. Univ. Cluj, 1957.
6. COICIU EVD., RACZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., 1962.
7. GAMERMAN A. F. — Manual de farmacognozie, Ed. de stat, Bucureşti, 1952.
8. JOJA T. — Cercetări geologice între Valea Rîscei şi Valea Agapiei, *An. Com. Geol. XXIV, Bucureşti,* 1952, p. 95—193.
9. KOPP E. — Mezögazdasági Szemle, 1944, vol. 2, p. 90.
10. PANKOVA I. A. — Tr. Bot. Ine-ta im V. L. Komarova Akad. Nauk SSSR, seria 5, vol. 2, 1949, p. 292.
11. PRODAN I. — Flora pentru determinarea şi descrierea plantelor care cresc în Romînia, 1939, Ed. Cartea Romînească, Cluj.
12. RETEZEANU M., BOJOR O., MIHĂILESCU S., ALBINESCU R. — Farmacia (Buc.), 1964.

13. RETEZATU M., CUCU V. — *Acta Botanica Horti Bucurestiensis*, 1963, fasc. 1, p. 535.
14. RIABOVA O. B. — *Farmacia*, 1939, nr. 11.
15. ZITTI R., RETEZEANU M., — Conferința națională de farmacie, București, 1958, p. 439.
16. TEITEL A., ZITTI R., BOJOR O. — *Comunicările Acad. R.P.R.*, Secția medicală, vol. VI, 1956, nr. 7, p. 941.
17. *** — Flora R.P.R., vol. I—IX.

Articol intrat în redacție la 26.IX.1964.

Indicele de clasificare : 615.32.

RECENZIE

CELULA VEGETALĂ, STRUCTURA ȘI FUNCȚII (LA CELLULE VEGETALE. STRUCTURE ET FONCTIONS)

P. E. Pilet

Ed. Masson Paris, 1964, 404 p.

În acest volum, prof. P. Pilet, șeful catedrei de biologie și fiziologie vegetală de la Universitatea din Lausanne, a condensat esențial în ceea ce privește celula vegetală, structura, metabolismul și funcțiile ei. Lucrarea pe care o prezintă este de fapt, un tratat de citologie și histologie vegetală destinat studenților.

După 4 capitole preliminare care cuprind un istoric și date tehnice în legătură cu metodele microscopice și microelectronice, autorul expune amănunțit date cu privire la constituția chimică, proprietățile fizico-chimice și constantele celulare proprii elementelor vegetale.

Urmează descrierea structurii și infrastructurii celulei vegetale, legată de datele cele mai moderne în acest domeniu.

O a treia parte a lucrării este consacrată fiziologiei celulei și țesuturilor vegetale : creștere, reproducere, metabolism, diferențiere, dinamică, îmbătrînire.

Cartea este dominată de un profund spirit fiziologic. Într-un număr relativ, redus de pagini, autorul cuprinde cea mai mare parte a biologiei vegetale, clarificînd o serie de date cito-fiziologice greu accesibile.

H. Hoffmann

FARMACIA
vol. XIII, nr. 3, anul 1965

Identificarea unor impurităţi din *Herba Equiseti minoris*

LIA SOMMER, DOINA ALBULESCU, S. FORSTNER

Lucrare efectuată în laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie din Bucureşti

Herba Equiseti minoris, tulpinile sterile de *Equisetum arvense* L., fiind un produs vegetal obţinut prin colectare poate fi impurificat, prin confuzii, datorită aspectului asemănător cu tulpini de alte specii de *Equisetum*.

În farmacopeele în care este înscris produsul *Herba Equiseti minoris* se menţionează unele din speciile considerate ca impurităţi, descriindu-se totodată caracterele macrosopice, prin care acestea pot fi recunoscute (1—5). Speciile menţionate în acest sens sînt : *E. silvaticum* L., *E. pratense* Ehrh., *E. limosum* L. (*E. fluviatile* L., *E. heleocharis* Ehrh.), *E. palustre* L., *E. maximum* Lam., *E. hiemale* L., *E. ramosissimum* Desf.

Literatura de specialitate consultată confirmă speciile de *Equisetum* menţionate în farmacopei ca posibile a impurifica produsul *Herba Equiseti minoris* (6—9).

La noi în ţară, produsul *Herba Equiseti* se colectează pe scară largă, întrebuinţarea acestuia fiind deajuns de frecventă, ca unul din componentele ceaiului diuretic, antibronşitic şi antireumatic.

Ultimele cercetări efectuate la noi, care au condus la izolarea unui ulei volatil cu interesante proprietăţi antimicrobiene, au sporit valoarea acestui produs vegetal (10).

Consideraţiile prezentate mai sus ne-au determinat să ne îndreptăm atenţia spre cunoaşterea caracterelor prin care impurităţile formate din alte specii de *Equisetum* ar putea fi recunoscute atît în produsul întreg, cît şi în fragmentele care alcătuiesc produsul tăiat.

În Republica Populară Romînă cresc nouă specii şi un hibrid, a căror determinare se poate face după cheia dihotomică originală, prezentată mai jos (11—30) :

1a. Tulpini aeriene care hibernează, bisanuale 2

1b. Tulpini aeriene care nu hibernează, anuale 3

2a. Tulpini cilindrice, înalte de 20—200 cm, neramificate, simple, goase de 3—5 mm, cu 14—35 coaste. Speciile sporofile se dezvoltă foarte rar.

Plantă perenă. Iunie-decembrie. În locuri umede, păduri rărite, pe marginea pădurilor şi pîraielor, a rîpelor de munte şi subalpine.

E. hiemale L., Pipirig de munte.

2b. Tulpini subţiri, cilindrice, simple, rareori ramificate la bază, uşor striate, cu 5—10 striuri longitudinale, de culoare verde-aurie. Înaltă de 20—50 cm, diametrul de 2—3 mm. Vaginile mici.

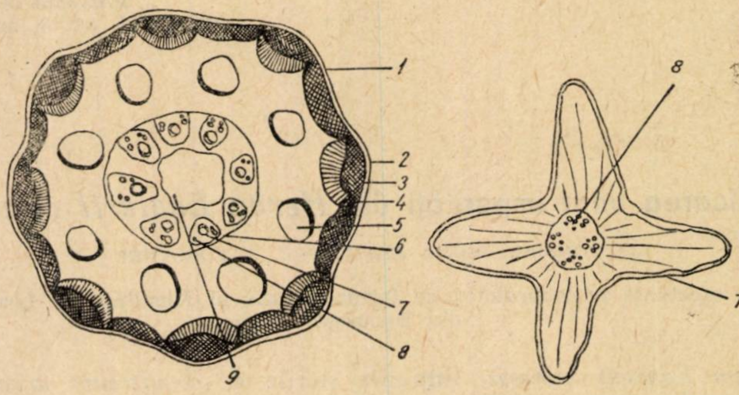


Fig. 1. — *E. arvense* L.

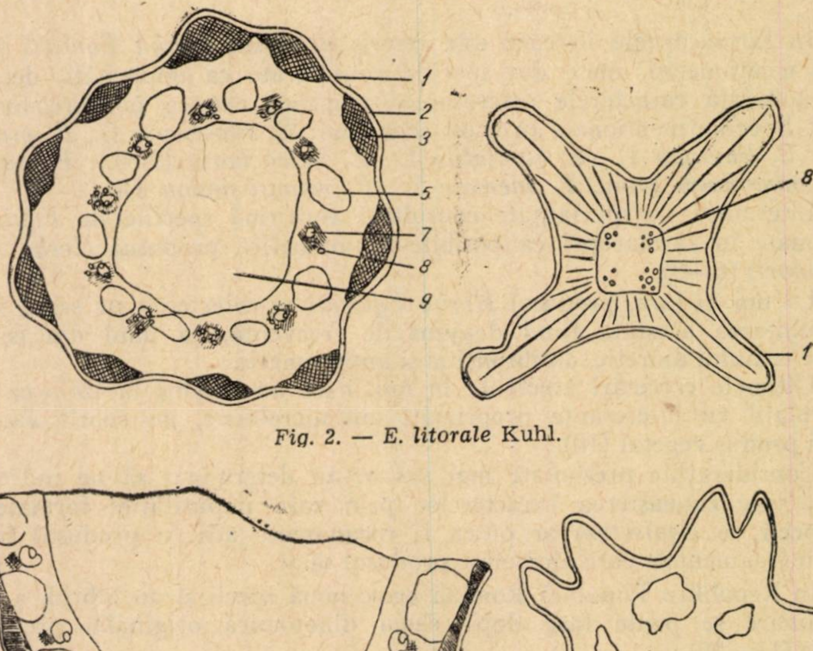


Fig. 2. — *E. litorale* Kuhl.

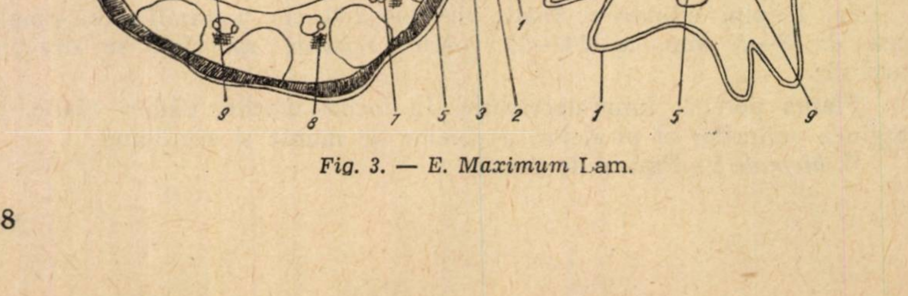


Fig. 3. — *E. Maximum* Lam.

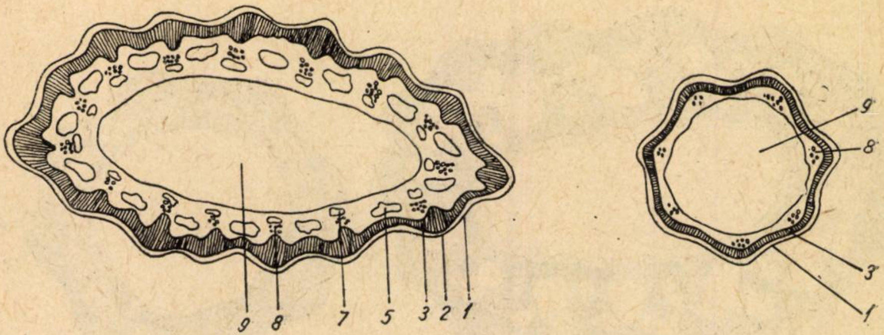


Fig. 4. — *E. limosum* L.

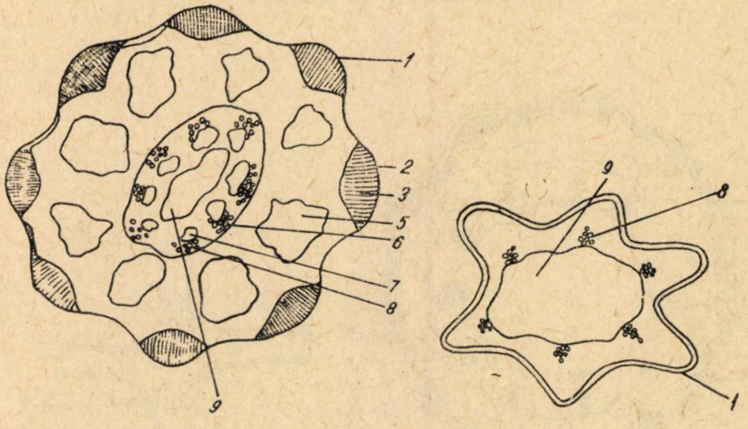


Fig. 5. — *E. palustre* L.

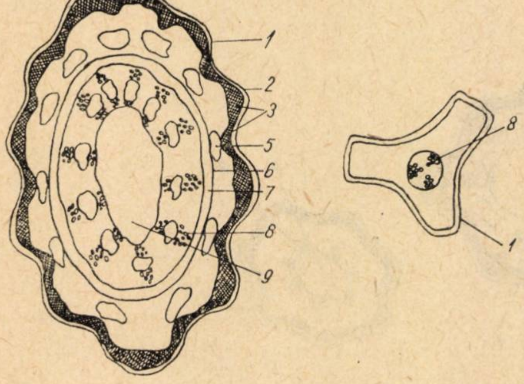


Fig. 6. — *E. partense* Ehrh.

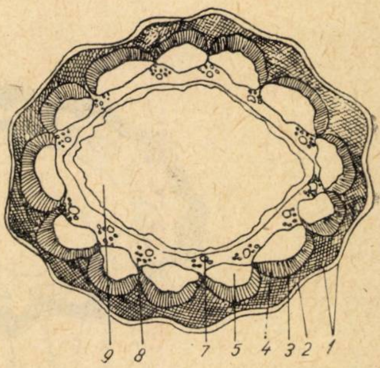


Fig. 7. — *E. hiemale* L.

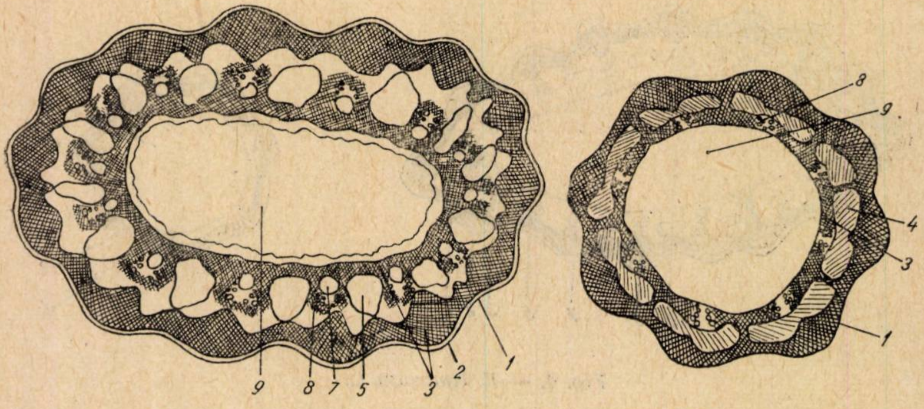


Fig. 8. — *E. variegatum* Schleich.

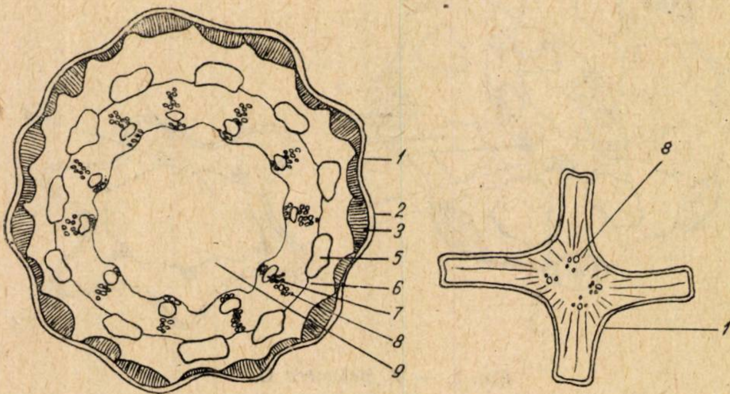


Fig. 9. — *E. sylvaticum* L.

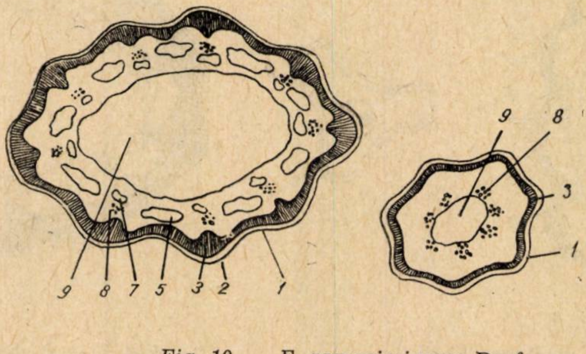


Fig. 10. — *E. ramosissimum* Desf.

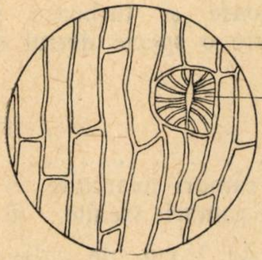


Fig. 11. — *E. arvense* L.

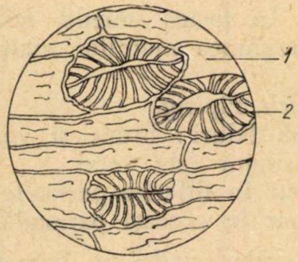


Fig. 12. — *E. litorale* Kuhl.

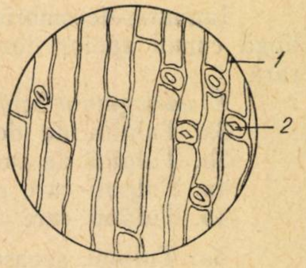


Fig. 13. — *E. maximum* Lam.

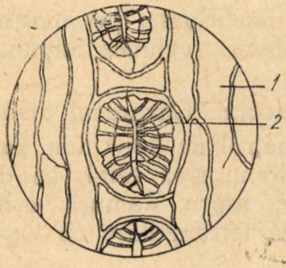


Fig. 14. — *E. limosum* L.

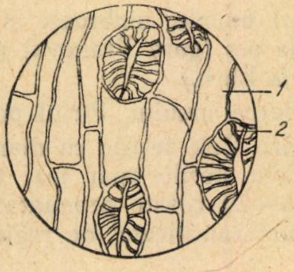


Fig. 15. — *E. palustre* L.

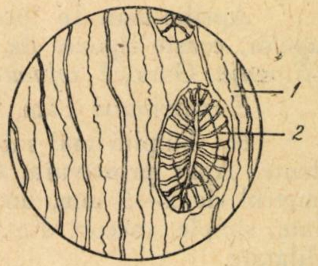


Fig. 16. — *E. partense* Ehrh.

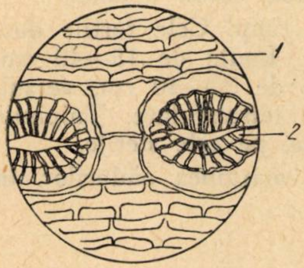


Fig. 17. — *E. hiemale* L.

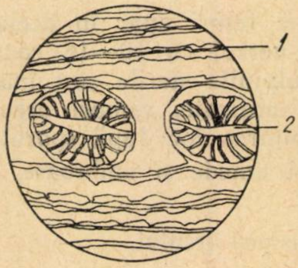


Fig. 18. — *E. variegatum* Schleich.

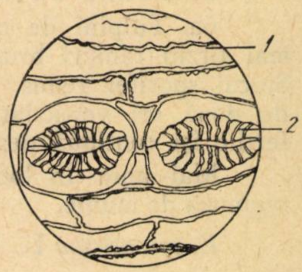


Fig. 19. — *E. sylvaticum* L.

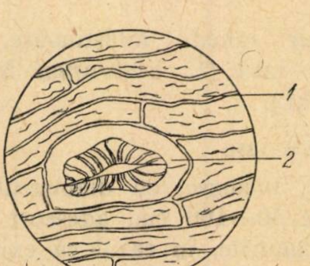


Fig. 20 — *E. ramosissimum* Desf.

Ianuarie-decembrie. În locuri umede, mlăştinoase şi turboase, pe lîngă cursul apelor din regiunea munţilor înalţi. Este o specie destul de rară.

E. variegatum Schleich, Pipirig.

3a. Tulpini de două feluri : brune şi verzi 4
3b. Tulpini de un singur fel : verzi 7
4a. Tulpini care apar în diferite perioade cu ramuri nearcuite 5
4b. Tulpini care apar în aceeaşi perioadă, cu ramuri arcuite 6

5a. Tulpini groase, cele fertile cu diametrul de 1 cm, de culoare brună-deschisă. Tulpinile sterile cu 20—35 de coaste apar mai tîrziu, au aceeaşi grosime ca cele fertile, înalte de 50—200 cm, cu ramuri verticilate (cîte 20—40 într-un verticil). Ramuri octangulare.

Aprilie-mai. In locuri umede, umbroase şi mocirloase, pe marginea apelor, coaste rîpoase de la şes (gara Prahova) pînă-n regiunea muntoasă. *(E. majus* Gars., *E. telmateja* Ehrh.).

E. maximum Lam, Barba ursului, Pîrîul porcului, Cucuruzul ursului,

5b. Tulpini mai subţiri. Cele fertile cu diametrul de 3—5 mm, suculente. Apar primăvara. Cele sterile apar mai tîrziu, sînt verzi, cu diametrul de 2—5 mm, au 6—20 coaste pronunţate, aspre. Ramuri verticilate, simple, rareori din nou ramificate, de regulă tetrangulare cu vagine dilatate.

Aprilie-mai. Prin cîmpii şi ogoare umede, pe marginea apelor de munte, pe rîpe.

E. arvense L., Coada calului, coada mînzului, barba ursului.

6a. Tulpini de două feluri apar în acelaşi timp. Cele fertile dau mai tîrziu ramuri brune-verzui cu 10—18 coaste. Înalte de 15—40 cm. Spicul sporifer redus. Tulpinile sterile sînt înalte de 30—40 cm, verzui, de două ori verticilat ramificate, ramuri arcuite tetrangulare. Tulpinile fertile îşi continuă dezvoltarea lor după sporulaţie, pe cele sterile.

Mai-iunie. În locuri umede şi umbroase, pe marginea pădurilor, în regiunea de munte.

E. sylvaticum L., Ruşinea ursului.

6b. Tulpini de două feluri apar în acelaşi timp, înalte de 10—50 cm, cu 8—16 dungi pronunţate. Verticilat ramificate, ramuri arcuite, de regulă triangulare. Tulpinile fertile continuă creşterea, după sporulaţie, pe cele sterile.

Mai-iunie. În locuri umede, mlăştinoase, prin livezi, în regiunea muntoasă. Sporadic sau rară *(E. umbrosum* Mayer, *E. Ehrhart* Mayer, *E. silvaticum minus* Wachl.).

E. pratense Ehrh., Luioase

7a. Tulpini groase, lucioase, cu diametrul de circa 9—10 mm, cu 10—20 striuri. Înalte de 50—100 cm, adeseori fără ramuri, cu o lacună centrală foarte mare. Ramurile, în cazul că există, sînt netede.

Mai-iunie. În locuri mlăştinoase pe lîngă bălţi (pe plaiuri de trestie şi papură) sau la marginea rîurilor, pîraielor, pe nisipuri umede *(E. heleocharis* Ehrh., *E. fluviatile* L.).

E. limosum L., Pipirig

7b. Tulpini groase nelucioase, costate 8

8a. Tulpini groase, netede, verzi-cenuşii, nelucioase, înalte de 60 cm, cu 6—8 brazde profunde. Verticilii cu puţine ramuri, cu cîte 5—6 brazde. Mai-septembrie. Pe păşuni umede, pe locuri mocirloase, inundate, pe prundişuri umede, pe lîngă albia pîraielor, în regiunea de cîmpie şi de munte.

E. palustre. L., Barba ursului de bahne.

8b. Tulpini de lungimi care variază între 50 şi 100 cm, verzi, aspre, cu 8—20 brazde, ramificate numai pînă la jumătate, rareori simple şi groase. Spice mici. Vaginile alburii, de două ori mai lungi decît late.

Iunie-august. În locuri nisipoase, umede, pe pietrişuri de lîngă albia rîurilor sau arături nisipoase, în şanţuri din regiunea muntoasă şi de cîmp (Bucureşti-Chitila, Pădurea Letea-Tulcea) *E. ramosum* Schleich., *E. elongatum* Willd., *E. hiemale c. elongatum* Dull., *E. panonicum* Kit.).

E. ramosissimum Desf.

Notă. La noi în ţară este cunoscut şi hibridul *E. litorale* Kuhl., *E. arvense* L. X *E. limosum* L.

Tulpina slab brăzdată, înaltă de 30—100 cm. Ramuri în verticile neregulate, tetrapentangulare, fistuloase sau triangulare şi pline. Spicele produc numai spori sterili.

Iunie-august. În locurile nisipoase inundabile şi pe nisipurile apelor curgătoare.

X. *E litorale* Kuhl.

Se poate constata că la baza alcătuirii acestui determinator au stat următoarele criterii : felul tulpinilor, înălţimea şi diametrul lor, numărul coastelor sau a striaţiunilor de pe tulpina sterilă, conturul ramurilor laterale. Aceste caractere diferenţiale sînt totalizate în tabelul I.

După cum reiese din tabelul I, o parte din aceste caractere, ca numărul coastelor sau al striurilor de pe tulpinile sterile, conturul ramurilor laterale sînt desigur valabile şi pentru stabilirea provenienţei fragmentelor dintr-un produs *concissum.*

Urmărind stabilirea unor caractere difereţiale între diferite specii de *Equisetum* la nivelul examenului macroscopic, autori, cu ani în urmă (13, 16), au precizat unele din aceste caractere diferenţiale.

În prima parte a studiului de faţă am reluat unele date ale lucrărilor citate mai sus, pe care le-am aprofundat prin examene microscopice efectuate asupra tulpinilor sterile şi ramurilor speciilor indigene de *Equisetum.* Materialul vegetal întrebuinţat a fost colectat de noi din împrejurimile oraşului Bucureşti, munţii Bucegi şi Valea Timişului, cu excepţia speciilor *E. pratense, E. variegatum* şi *E. litorale,* obţinute din herbarul general al Institutului de botanică din Bucureşti.

Studiul acesta este ilustrat în figurile 1—10.

Explicarea desenelor : 1-epidermă ; 2-carina (coasta) ; 3-fibre sau colenhim ; 4-parenchim asimilator ; 5-lacună valeculară ; 6-endodermă ; 7-lacună carinală ; 8-fascicule conducătoare ; 9-lacună centrală.

Din studiul microscopic efectuat rezultă că între tulpinile sterile şi ramurile de *E. arvense* L. şi ale celorlalte specii indigene de *Equisetum,* dintre care

Tabelul I

Nr. crt.	Denumirea speciei	I cm	Ø mm	Tulpină sterilă numărul coastelor, striurilor	Controlul ramuri laterale	Felul tulpinilor
1	*E. arvense* L.	15—35	*T.f.* 3,5 *T.s.* 2—5	6—20	Verticilate tetrangulare	2 feluri Nu hibernează
2	*E. hiemale* L.	20—200	3—5	14—35	Neramificate	Bisanuală. Hibernează
3	*E. limosum* L.	50—100	9—10	12—20	Lipsesc. Uneori netede sau striate	Un singur fel. Nu hibernează
4	X *E. litorale Kuhl.*	30—100			Verticilate tripentagulare	2 feluri. Nu hibernează
5	*E. maximum* Lam.	50—250	*T.F.* 10 *T.s.* 10—15	20—35	Verticilate octangulare	2 feluri. Nu hibernează
6	*E. palustre* L.	60		6—8	Verticilate 5—6 brăzdate	Un singur fel. Nu hibernează
7	*E. pratense* Ehrh.	10—50	*T.f.* *T.s.* identice	8—16	Verticilate triangulare	2 feluri. Nu hibernează
8	*E. ramosissimum* Desf.	50—100		8—20	Cîteva coaste	Un singur fel. Nu hibernează
9	*E. silvaticum* L.	15—40	*T.F.* *T.s.* identice	10—18	Verticilate tetrangulare	2 feluri. Nu hibernează
10	*E. variegatum Schleich.*	20—50	2—3	5—10	Rareori ramificată	Specie rară. Hibernează

I = înălţimea ; *T.f.* = tulpină fertilă ; *T.s.* = tulpină sterilă

unele pot impurifica produsul oficinal, există numeroase asemănări şi unele deosebiri. Acestea din urmă constau mai cu seamă din prezenţa sau lipsa, forma şi structura ramurilor laterale.

Aceste rezultate ne-au determinat să încercăm şi alte metode, prin care s-ar putea decela, eventual, cu mai multă precizie, impurităţi provenite de la alte specii de *Equisetum* in produsul *Herba Equiseti minoris.*

Se ştie că unul din caracterele microscopice importante ale produsului *Herba Equiseti minoris* îl constituie stomatele cu benzile cuticulare dispuse transversal. Urmărind scopul propus în lucrarea de faţă am efectuat şi un studiu microscopic comparativ al epidermelor tulpinilor sterile ale speciilor indigene de *Equisetum.*

Observaţiile noastre cu privire la caracterele epidermei tulpinilor sterile ale diverselor specii de *Equisetum* sînt redate în figurile 11—20.

Din studiul prezentat în figurile 11—20 apar diferențele anatomice ale epidermei tulpinelor sterile ale speciilor indigene de *Equisseum*. O primă deosebire constă în aspectul celulelor epidermei. La *E. arvense*, *E. litorale*, *E. maximum*, *E. palustre* și *E. sylvaticum*, celulele epidermei tulpinilor sterile sînt distincte, mai mult sau mai puțin îngroșate, în timp ce tulpinile sterile de *E. hiemale*, *E. limosum*, *E. pratense*, *E. ramosissimum* și *E. variegatum* au epiderma formată din celule cu aspect de fibre,uneori puternic îngroșate.

CONCLUZII

Studiul de față a urmărit stabilirea caracterelor diferențiale dintre produsul *Herba Equiseti minoris* și tulipinile sterile ale altor specii indigene de *Equisetum*. În acest scop am folosit metode macro- și microscopice, care ne-au condus la următoarele rezultate :

1. Am elaborat o cheie dihotomică originală pentru determinarea celor zece specii indigene de *Equisetum*.

2. Am efectuat un studiu microscopic comparativ al secțiunilor transversale ale tulpinilor sterile și ramurilor laterale, prin care am putut preciza unele caractere de diferențire, care pot fi utilizate la determinarea purității produsului *Herba Equiseti minoris*.

Determinarea purității produsului *Herba Equiseti minoris concissum* și *pulveratum* poate fi realizată și pe baza unor deosebiri ale caracterelor epidermei și stomatelor de pe tulpinile sterile ale diverselor specii de *Equisetum*.

3. Rezultatele obținute prin studiul comparativ al plantelor întregi, al secțiunilor transversale și al epidermelor arată posibilitatea decelării unor impurități din *Herba Equiseti minoris* formate din tulpinile sterile provenite de la specii neoficinale de *Equisetum*.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Gosudartvenaia Farmacopeia S.S.S.R., ed. a 9-a, Medghiz, Mosocova, p. 236.
2. *** — Ceskoslovenský Lékopis, ed. a 2-a, Praga, 1954, p. 348.
3. *** — Magyar Gyógyszerkönyv (Pharmacopeea Hungarica), ed. a 5-a, vol. III, 1954.
4. *** — Farmacopeea Polska, ed. a 3-a, Varșovia, 1954, p. 303.
5. *** — Pharmacopeea Helvetica, ed. a 5-a, Berna, Ed. Stämfli, 1934, p. 887.
6. TSCHIRCH A. — Handbuch der Pharmakognosie, vol. III, Ed. Chr. Herm. Tauchnitz, Leipzig, 1925, p. 846.
7. WASICKY R. — Leitfaden der pharmakognostischen Untersuchungen im Unterricht und in der Praxis, vol. II, Ed. Franz Deuticke. Leipzig și Viena, 1936, p. 329.
8. AUSTER F., SCHÄFER J. — *Equisetum arvense L.*, Ed. G. Thieme, Leipzig, 1958.
9. COICIU E., RÁCZ G. — Plante medicinale și aromatice, Ed. Acad. R.P.R., p. 286.
10. SOMMER L. — Contribuții în vederea reconsiderării produsului *Herba Equiseti minoris*, Dizertație, 1962.
11. BORZA AL. — *Conspectus Florae Roumaniae regionumque offinium Cluj*, Ed. Inst. Bot. Univ., Cluj, 1947—1949.
12. BORZA AL. — Flora și vegetația văii Sebeșului, Ed. Acad. R.P.R., București, 1959, p. 74.
13. COSTE H. — Flore descriptive et illustré de la France, Ed. Libr. des Sciences naturelle, Paris, 1906, p. 710.
14. ENGLER A., PRANTL K. — Die natürliche Pflanzenfamilien, vol. I/IV, Ed. Wilhelm Engelmann, Leipzig, 1902, p. 520.

15. GRECESCU O. — Conspectul Florei Romîniei, Ed. Tipografia Dreptatea, Bucureşti, 1898, p. 655.
16. HEGI G. — Illustrierte Flora von Mittel-Europa, vol. I, Ed. J. F. Lohmans, Munchen, 1908—1931, p. 51.
17. JÁVORKA S. — Magyar flora, Budapesta, 1925, p. 18—20.
18. JÁVORKA S., CSAPODI V. — A magyar flora Képekben, Iconografia Flora Hungaricae, Budapesta, 1934, p. 6.
19. JÁVORKA S., CSAPODI V. — Erdö meröviràgai, Ed. Erdésseti ès mezögadagsági Kiado, Budapesta, 1955, p. 100, 113, 126.
20. KURSANOV, L. şi colab. — Botanika, vol II Ministerstva Peosvescenia R.S.F.R. Moscova, 1951, p. 146.
21. MORARIU I. — Botanica generală şi sistematică, Ed. agrosilvică, Bucureşti, 1960, p. 378.
22. PANTU Z. — Plantele cunoscute de poporul romîn, Ed. Casei Şcoalelor, Bucureşti, 1929, p. 17, 18, 214.
23. PAUCA A., ROMAN S. — Flora alpină şi montană, Ed. ştiinţifică,, Bucureşti 1959, p. 95.
24. PRODAN I. — Flora pentru determinarea şi descrierea plantelor ce cresc în Romînia, ed. a II-a, Ed. Cartea Romînească, Cluj, 1939, p. 14.
25. PRODAN I., BUIA AL. — Flora mică ilustrată a R.P.R., Ed. agrosilvică de Stat, Bucureşti, 1958, p. 69.
26. SCHLECHTENDAL, LANGENTHAL — Flora von Deutschland, vol. I, Ed. Kohler, Gera, 1880, p. 131.
27. SCHUR F. — Enumeratio plantarum Transilvaniae vindobonae, 1866, p. 68.
28. WETTSTEIN R. — Handbuch der systematischen Botanik, ed. a IV-a, Leipzig, Viena, p. 392—397.
29. *** — Flora S.S.S.R., Moscova-Leningrad, 1933, vol. I, p. 101.
30. *** — Flora R.P.R., vol. I, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1952, p. 46.

Articol intrat în redacţie la 15.VI.1964.

Indicele de clasificare : 615.771.571.

РЕЗЮМЕ

Лиа Зоммер, Дойна Албулеску, С. Форстнер — ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРИМЕСЕЙ В CERHA EQUISETI MINORIS

В своих исследованиях авторы изучали признаки, на основании которых препарат *Herba equiseti minoris* отличается от бесплодных стеблей других растений вида *Equisetum* Пользуясь макро-и микроскопическими методами, авторы разработали оригинальную схему для определения 10 местных видов растения *Equisetum*, уточнили отличительные признаки поперечных срезов бесплодных стеблей, а также и боковых ветвей этого растения. Эти результаты позволяют обнаружить в препарате *Herba equiseti minoris* примеси других, неприменяемых в аптеке видов *Equisetum* как в частицах препарата ,,*concissum*'', так и в порошкообразном препарате.

Авторы считают, что установленнные ими макро-и микроскопические данные для местных видов растения *Equisetum* являются исходной точкой для будущих иследований в целях терапевтического использования этих видов растения.

RÉSUMÉ

Lia Sommer, Doina Albulesco, S. Forstner — ETUDE CONCERNANT L'IDENTIFICATION DE CERTAINES IMPURETÉS CONTENUES DANS L'HERBA EQUISETI MINORIS.

Les A. ont entrepris une étude leur permettant d'établir les caractères différentiels entre le produit *Herba equiseti minoris* et les souches stériles des espèces d'Equixtum.

Utilisant des méthodes macro- et microscopiques, ils ont élaboré une clef dichotomique originnale pour déterminer les dis espèces indigènes d'Equisetum ; ils ont précisé les caractères différentiels des sections transversales des souches stériles et des branches latérales. Les résultats obtenus permettent de déceler

des impuretés dans le produit *Herba equiseti minoris*, provenant des espèces officinales d'Equisetum, aussi bien dans les fragments du produit „concissum", que du „pulveratum".

Les A. considèrent en même temps que les données macro- et microscopique établies pour les espèces indigènes d'Equisetum constituent un point de départ pour des recherches futures en vue de leur valorisation thérapeutique.

SUMMARY

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — IDENTIFICATION OF SOME IMPURITIES IN HERBA EQUISETI MINORIS.

The authors studied the differential characters of Herba Equiseti Minoris and the sterile stalks of other species of Equisetum.

They used macro- and microscopical methods for the identification of the ten indigenous species of Equisetum by means of an original dichotomical key and the differential characters of cross sections of the sterile stalks and its ramifications were determined.

These results allow for the isolation of some impurities in the product of Herba Equiseti Minoris derived from unofficinal species of Equisetum and found both in „concissum" and in „pulveratum" fragmets.

The authors consider the macro- and microscopical data acquired for the indigenous species as a starting point for further studies with the purpose of the therapeutical use of Equisetum.

ZUSAMMENFASSUNG

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — DER NACHWEIS GEWISSER VERUNREINIGUNGEN IN HERBA EQUISETI MINORIS

Verff. unternehmen eine Studie mit dem Zweck, die unterscheidenden Merkmale zwischen der Drage *Herba Equiseti minoris* und den sterilen Stämmen anderer Equisetumarten festzustellen. Unter Anwendung makro- und mikroskopischer Methoden erarbeiteten Verff. einen eigenen Verzweigungsschlüssel zur Bestimmung der zehn einheimischen Equisetum-Arten und stellten die unterschiedlichen Merkmale der Querschnitte der sterilen Stengel und seitlichen Verästelungen fest. Diese Ergebnisse ermöglichen die Auffindung von Verunreinigungen in der Droge *Herba Equiseti minoris*, die von nichtoffizinellen Equisetum-Arten stammen, sowohl in den Teilen der „concissum" als auch in jenen der „pulveratum"-Droge.

Verff. sind ausserdem der Ansicht, dass die für die einheimischen Equisetum-Arten festgestellten makro- und mikroskopischen Daten einen Ausganspunkt für künftige Untersuchungen zum Zwecke ihrer therapeutischen Verwertung darstellen.

RECENZII

REVISTA TEHNICA FARMACEUTICA — (REVUE TEHNIQUE PHARMACEUTIQUE)

Revista apare de două ori pe lună şi cuprinde diferite materiale cu conţinut ştiinţific şi informativ cu privire la problemele care interesează practica farmaceutică. Sînt prezente rubrici numeroase şi variate dintre care unele cu caracter permanent. Din sumarul anului 1964 (vol. IX) semnalăm : 1.. Rubrica de dermatofarmacie care a cuprins Sparadrape ; esenţa pentru parfumuri, originile parfumurilor, compoziţii florale, ape de Colonie, loţiuni ; 2. Rubrica de Dietetică cu articolele : dietetica slăbirii ; regimul hipoprotidic ; alimentaţia lipidică ; 3. Rubrica de Oficină : Probleme puse de supozitoare, aplicaţiile acidului sorbic precum şi rubricile de educaţie sanitară, Farmacologie, Propagandă, Economie, Biologie, Zoofarmacie. O rubrică interesantă pune la dispoziţia cititorilor diferite sfaturi şi procedee practice la cerere.

Revista tehnică farmaceutică, dezbate probleme importante şi actuale la nivelul tehnicii moderne care prezintă un interes deosebit pentru farmaciştii din oficină.

M. Augustin

ACTA PHARMACOLOGICA ET TOXICOLOGICA

Revista menţionată publică lucrări experimentale ale autorilor scandinavi sau care au fost efectuate în laboratoarele din ţările scandinave şi apare la Copenhaga în limba engleză.

Sînt prezentate numeroase lucrări de farmacologie care stabilesc acţiunea unor medicamente noi, lucrări privind identificarea sau dozarea unor substanţe.

Unele articole se referă la aspectele toxicologice experimentale sau clinice ale substanţelor medicamentoase.

Materialele prezintă un interes deosebit pentru specialiştii care lucrează în domeniul medicamentului în special cei care urmăresc experimentarea de laborator şi clinică a medicamentelor nou introduse în terapeutică.

M. Augustin

REVISTA PORTUGHEZĂ DE FARMACIE — (REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA)

Apărută în al 14-lea an Revista portugheză de farmacie prezintă în anul 1964 un bogat material care cuprinde lucrări ştiinţifice valoroase şi informaţii bogate şi variate care interesează pe farmacişti.

Rubrica de lucrări originale este bine reprezentată prin cercetări legate de activitate practică din domeniul ştiinţelor farmaceutice : tehnică farmaceutică, chimie farmaceutică, farmacognozie, controlul medicamentelor, farmacologie etc. Un accent deosebit este pus pe folosirea metodelor fizico-chimice moderne de cercetare. O serie de articole prezintă interes deosebit : Stabilitatea penicilinelor semisintetice (încercări de descompunere accelerată) ; Studiul unor mase pentru supozitoare ; Materiale plastice pentru uz farmaceutic etc.

Menţionăm unele rubrici care se referă la : Medicamente noi, Farmacopee, Dispoziţii oficiale, Întrebări şi răspunsuri sau cele care relatează activitatea profesională a farmaciştilor din oficină, spital sau industrie.

M. Augustin

FARMACIA
vol. XIII, nr. 3, anul 1965

Contribuții la studiul dozării clorhidratului esterului metilic al acidului α-fenil-α-piperidil acetic din comprimate

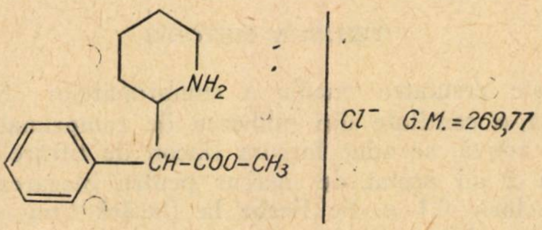
IRINA IONESCU-SOLOMON, MARIA PRODESCU, V. IGNAT

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Centedrinul este un psihoanaleptic stimulent al sistemului nervos central, care produce efecte tipice ergotrope. Din punctul de vedere al acțiunii terapeutice se poate încadra între amfetamină și cafeină. Se folosește în tratarea stărilor depresive, îmbunătățind activitatea psihomotorie la bolnavi cu nevroze și psihoze.

Centedrinul este un produs al Fabricii „Gedeon Richter" din Ungaria și este sinonim cu produsul Ritalin al Fabricii „Ciba" din Elveția.

Din punct de vedere chimic, Centedrinul este clorhidratul esterului metilic al acidului α-fenil- α-piperidilacetic sau clorhidratul de metilfenidat, avînd următoarea formulă de structură :



Clorhidratul de metilfenidat este o pulbere cristalină albă, cu gust amar, ușor solubil în apă, practic insolubil în eter. Comprimatele sînt de culoare albă, avînd gravată pe una din fețe litera „C". Greutatea lor medie este de 0,1 g și au un conținut în substanță activă de 0,01 g/comprimat.

În lucrarea de față am stabilit un procedeu de dozare a produsului Centedrin direct din comprimate.

Unii autori prevăd o metodă de dozare cu hidroxid de sodiu, după o prealabilă extracție. Alții preconizează pentru această substanță, metoda de determinare spectrofotometrică. Această metodă necesită o aparatură specială și din acest motiv ne-am îndreptat atenția asupra unei metode volumetrice mai specifice de dozare. Existența în moleculă a unei

grupări cu caracter bazic ne-a arătat posibilitatea dozării acestei substanțe în mediu neapos în funcție de solventul ales.

Gyenes folosește ca mediu de titrare acidul acetic, recunoscut ca fiind iritant și din această cauză greu de manipulat.

PRINCIPIUL METODEI

În experimentările noastre ne-am oprit asupra alcoolului metilic ca mediu de titrare, produs capabil să producă ionizarea, și cu avantajul de a fi ieftin și ușor de mînuit.

Făcînd o serie de titrări la diverși indicatori am constatat că un amestec de timolblau și nilblau dă un viraj net de la violet la verde, corespunzător cu punctul de echivalență pe care l-am obținut în titrările potențiometrice. Titrările potențiometrice le-am efectuat folosind ca electrod indicator, electrodul de platin și ca electrod de referință, electrodul de calomel. Punctul maxim obținut pe curba diferențială corespunde cu virajul vizual al indicatorului.

Ca soluție titrată am folosit soluția de acid percloric 0,1 *n* în dioxan. Dat fiind că reacția în aceste condiții decurge lent am folosit titrarea indirectă, adăugînd un exces de acid percloric 0,1 *n*, pe care l-am retitrat cu metoxid de sodiu 0,1 *n*.

Reactivi folosiți

— acid percloric 0,1 *n* în dioxan ;
— metoxid de sodiu 0,1 *n* în benzenmetanol ;
— acetat de mercur 5% în acid acetic ;
— timolblau 0,1% în metanol ;
— nilblau 0,1% în metanol ;
— metanol anhidru.

TEHNICA METODEI

Se stabilește greutatea medie a comprimatelor. Se cîntărește la balanța analitică o cantitate din pulberea de comprimate echivalentă la 0,1 g substanță activă, se aduc într-un flacon de titrare cu 25 ml metanol. Se adaugă 2 ml acetat de mercur pentru blocarea ionului Cl^- și 10 ml acid percloric 0,1 *n*. Se fierbe la flacără timp de 3 minute. Se răcește și se retitrează excesul de acid percloric cu metoxid de sodiu 0,1 *n* în prezența unui amestec de 0,3 ml timolblau și 0,05 ml nilblau de la violet la verde.

1 ml acid percloric 0,1 *n corespunde* la 0,02698 g clorhidrat de metilfenidat.

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul I.

DISCUȚII

Pentru dozarea acestui produs am ales metoda volumetrică, dat fiind rapiditatea ei și posibilitatea de a fi aplicată în controlul curent. Ne-am oprit asupra dozării în mediul neapos, pentru că reprezintă speci-

Nr. crt	Cantitatea de comprimate în lucru (g)	pulbere luată	Cantitatea de principiu activ găsită mg/comprimat	Eroarea relativă față de medie
1	1,0014		10,6	0,00
2	1,0051		10,7	0,01
3	1,0049		10,7	0,01
4	1,0017		10,6	0,00
5	0,9917		10,6	0,00
6	1,0071		10,6	0,00
		M =	10,6	

ficitate și pentru că dozează gruparea ce aparține părții active a substanței.

Procedeul preconizat de noi, în afară de faptul că este specific, mai prezintă și avantajul de a fi mai expeditiv față de metoda dată de fișa

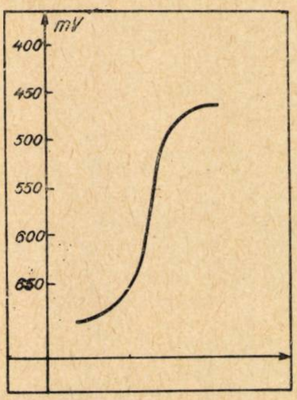


Fig. 1. — Curba de neutralizare.

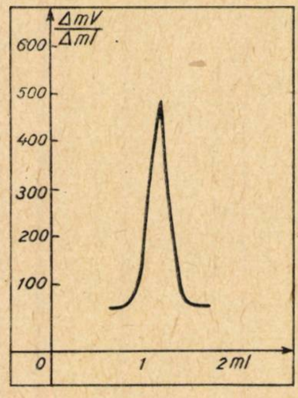


Fig. 2. — Curba diferențială.

tehnică a fabricii producătoare, care efectuează în prealabil o extracție cu apă caldă a produsului activ din comprimate și apoi titrarea restului clorhidric.

Istvan Gyenes experimentează diverse dozări ale produsului în mediu neapos, folosind amestecuri de solvenți : acid acetic și clorbenzen, acid acetic și acetonă. Titrările le efectuează cu soluție acid percloric în dioxan și tetraclorură de carbon.

Încercările noastre au fost efectuate cu scopul de a găsi un procedeu de dozare a produsului, specific, rapid și care să folosească reactivi și soluții titrate uzuale în controlul curent, cît și de a înlocui acidul acetic ca mediu de titrare, știind că acesta este iritant și corosiv. Bazîndu-ne pe aceste considerente, metanolul ca dizolvant și acidul percloric în dioxan ca titrant dau rezultatele scontate. Experimentările potențiometrice ne-au arătat că în aceste condiții nici unul din indicatorii experimentați nu virează concomitent cu saltul de potențial (fig 1 și 2). Nici amestecul

de indicatori nu ne-a dat rezultatele dorite, în cazul titrărilor directe. Din acest motiv am folosit un exces de acid percloric, pe care l-am retitrat cu metoxid de sodiu. Acest procedeu s-a dovedit a fi cel mai bun.

CONCLUZII

În lucrarea de față am pus la punct un procedeu de dozare a produsului clorhidrat de metilfenidat din comprimate de Centedrin în mediu neapos.

Am făcut verificări potențiometrice pentru controlul virajului indicatorului.

Metoda este specifică, rapidă, ușor de executat, nu necesită aparatură specială, iar rezultatele sînt reproductibile.

Articol intrat în redacție la 17.IX.1964

Indicele de clasificare : 615.782—015.3.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 3, anul 1965

Studiul culturii mătrăgunei

M. CONSTANTIN

Lucrare efectuată la Grădina botanică Craiova

În literatura de specialitate se arată că mătrăguna se pretează la trei moduri de înmulțiri : prin semănat direct în cîmp, prin răsaduri și vegetativ prin rădăcini. În cultura efectuată s-a folosit înmulțirea prin răsaduri, luîndu-se în observație un număr de 80 de plante.

Am studiat comparativ două varietăți de mătrăgună în primul an de vegetație, cultivate în Grădina botanică din Craiova, în condițiile climatice ale anului 1962, semințele fiind procurate de la Stațiunea experimentală Măgurele (Regiunea Brașov). În lucrarea de față am utilizat nomenclatura după Bitter și Hagi, care împart această specie în două varietăți : *Atropa belladonna* var. *nigra* cu antocian și *Atropa belladonna* var. *lutea* fără antocian. Antocianul la var. *nigra* este prezent în toate părțile plntei și mai ales în fructe, care au o culoare închisă.

Semănatul în răsadniță s-a făcut pe data de 14 martie, la ambele varietăți. Semințele din *Atropa belladonna* var. *nigra* au răsărit după circa 26 de zile, iar cele din var. *lutea* după circa 18 zile. Semănîndu-se aceeași cantitate de semințe la var. *lutea* s-a constatat o proporție de răsărire cu 40% mai mare față de varietatea cu antocian, fenomen cunoscut în literatura de specialitate.

Parcelele destinate transplantării au fost pregătite și curățite de buruieni. Distanțele de plantare au fost de 60 cm între rînduri și 40 de cm pe rînd, asigurînd un spațiu nutritiv optim. Transplantul s-a făcut pe data de 3 iunie. În timpul vegetației, plivitul și prășitul s-au executat de cîte ori a fost nevoie. Plantele și-au menținut vigoarea (ca plante verzi) pînă aproape de 1 decembrie, în condițiile anului 1962, parcurgînd perioada de vegetație în circa 220—230 de zile, socotind în răsadniță circa 50 de zile pentru plantele din var. *nigra* și circa 58 de zile pentru cele din var. *lutea*.

La plantele cercetate s-au măsurat dimensiunile rădăcinilor, tulpinilor și frunzelor, calculîndu-se valorile medii, întocmindu-se cu ele tabelele și graficele anexate. S-au executat și analizele chimice de dozarea alcaloizilor în laboratorul de chimie al Institutului agronomic din Craiova.

Sistemul radicular s-a dimensionat începînd de la plantarea răsadului, cînd rădăcina avea numai cîţiva mm şi pînă la sfîrşitul toamnei (cînd aceste rădăcini puteau fi recoltate). Datele privind dimensiunile la sfîrşitul perioadei de vegetaţie din primul an sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

	Rădăcina principală — cm —		Rădăcini secundare — cm —		
	Lungime	Grosime	Lungime	Grosime	Număr
Atropa bellandonna var. nigra	45—50	2—3,5	15—35	0,25—1	10—15
Atropa belladonna var. lutea	40	4	15—30	0,4—1	5—10

De aici reiese că *Atropa belladonna* var. *nigra* are o rădăcină cu 5—10 cm mai lungă, circa 5 rădăcini secundare mai multe ca *Atropa belladonna* var. *lutea*, care are atît rădăcinile principale, cît şi cele secundare mai groase cu circa 0,15—2 cm.

La tulpinile principale şi secundare s-a măsurat înălţimea la care pot ajunge aceste organe în primul an de vegetaţie. Aceste dimensiuni pot fi urmărite în tabelul II.

Din aceste măsurători a reieşit că plantele din var. *nigra* au o înălţime cu circa 10 cm mai mare ca cele din varietatea fără antocian (tabelul II).

Tabelul II

	Tulpina principală — cm —		Tulpini secundare — cm —			
	Înălţime	Grosime	Înălţimea pînă la I ramură	înălţime	Grosime	Număr
Atropa belladonna var. nigra	65—90	1,75—2	30—40	40	0,75	4—5
Atropa belladonna var. lutea	60—80	1—1,5	23—35	30—40	0,50	3—5

Dinamica creşterii plantelor în înălţime din ambele varietăţi poate fi văzută în figura 1. Din acest grafic reiese că tulpinile cresc pînă în luna august. Începînd cu a treia decadă a acestei luni, adică o dată cu terminarea înfloririi plantelor, se opreşte şi creşterea în înălţime a tulpinilor principale, astfel că o dată cu începutul lunii septembrie, lăstarii radiculari ies la suprafaţa solului pentru a forma tulpinile secundare. Observăm că la var. *lutea*, aceste tulpini secundare se formează mai înainte ca la var. *nigra*.

Aparatul foliaceu prezintă anumite caracteristici distincte la ambele varietăţi. Din tabelul III reiese că *Atropa belladonna* var. *nigra* are un

aparat foliaceu mai dezvoltat prezentînd un număr mai mare de frunze, 25—40 față de 20—30 la var. *lutea*, ele fiind totodată și mai mari. Caracteristicile mai sus-enunțate se mențin și la frunzele de pe tulpinile

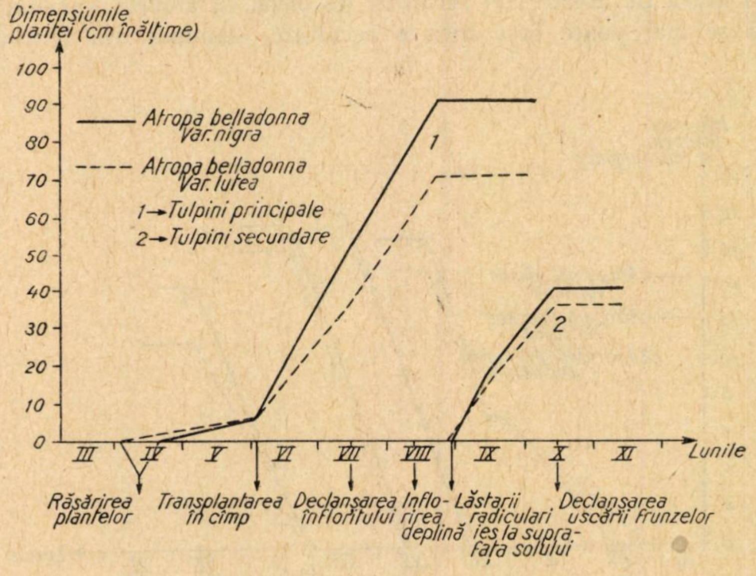


Fig. 1. — Dinamica creșterii înălțimii plantelor.

Tabelul III

	Tulpina principală — cm —					Tulpini secundare — cm —		
	Bază	Mijloc	Vîrf	Maxim	Număr de frunze	Bază	Mijloc	Vîrf
Atropa belladonna var. nigra	19/40	17/9	11,5/6	22/12	25—40	12,5/6,5	16/8	11/5,6
Atropa belladonna var. lutea	18,5/9	17,6/9,8	10,5/5,5	21,4/11	20—30	10,5/5,5	12/6,5	10/5

(Lungime/lățime)

secundare. Cunoscînd faptul că pentru industrializare se recoltează frunzele în momentul atingerii mărimii maxime, am urmărit dinamica creșterii frunzelor și am constatat că în cursul întregii perioade de vegetație se pot face patru recoltări la ambele varietăți (fig. 2).

Prima recoltare se poate face în jurul datei de 6 iulie, adică cu puțin înaintea declanșării înfloritului. Aceste frunze sînt printre primele frunze apărute de la răsărirea plantelor în răsadniță. A doua recoltare poate fi făcută în apropiere de 7 august, care este cu cîteva zile înaintea înfloririi

depline a plantelor. La această recoltare, frunzele ambelor varietăţi ating dimensiunile maxime. Cea de a treia recoltare se poate face în jurul datei de 5 septembrie, după ce lăstarii radiculari (scuamele) au ieşit la suprafaţa solului.

În afară de aceste trei recoltări de bază, la ambele varietăţi de mătrăgună se mai poate face încă o recoltare, toamna, din frunzele ieşite

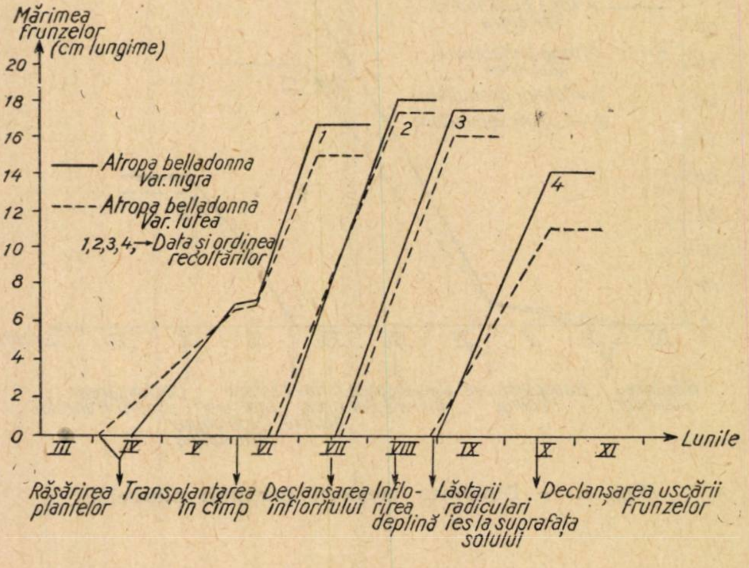


Fig. 2. — Dinamica creşterii frunzelor.

pe tulpinile secundare. Această recoltare este pe data de 14 octombrie, înaintea declanşării uscării frunzelor.

Trebuie menţionat că la această recoltare putem interveni cu tăierea vechilor tulpini (o dată cu cea de a treia recoltare, pe data de 5 septembrie). În acest fel se face o recoltare totală a frunzelor culese de pe tulpinile tăiate, obţinînd o producţie mai mare, iar lăstarii radiculari ieşiţi la suprafaţa solului vor avea o dezvoltare mult mai viguroasă, pentru că întreaga cantitate de sevă extrasă de rădăcină se foloseşte numai la creşterea acestor lăstari.

Recoltînd frunzele s-au obţinut de pe o plantă o cantitate de 42 g frunze uscate la var. *nigra* şi 35,5 g frunze uscate la var. *lutea.* În procesul uscării, din 5,3 g frunze proaspete a rămas 1 g frunze uscate.

La fiecare recoltare a frunzelor şi rădăcinilor s-au făcut şi analize chimice de dozare a alcaloizilor, pentru a constata ce procent de alcaloizi conţin aceste organe. Probele s-au luat din cantităţile ce s-au recoltat la datele indicate în grafic. Dozarea alcaloizilor s-a făcut după metoda Alport-Wilson. Rezultatele analizelor reprezintă variaţia conţinutului de alcaloizi

la plantele din cele două varietăți de mătrăgună (tabelul IV), reieșind clar că *Atropa belladonna* var. *lutea* are o concentrație maximă de 0,48% alcaloizi, pe cînd var. *nigra* numai 0,41% la prima recoltare a frunzelor.

Tabelul IV

	Frunze					Rădăcini
	I – recoltare 6 iulie %	II – recoltare 7 august %	III – recoltare 5 sept. %	IV – recoltare 14 oct. %	Frunze bătrîne %	recoltarea 25 oct. %
Atropa belladonna var. nigra	0,41	0,39	0,31	0,36	0,10	0,41
Atropa belladonna var. lutea	0,48	0,42	0,37	0,39	0,16	0,47

în procente (%) alcaloizi totali

Și la cea de a patra recoltare a frunzelor, varietatea fără antocian depășește cu 0,03% var. *nigra*. Și la rădăcini var. *lutea* are o concentrație de alcaloizi cu 0,06% mai mare decît var. *nigra*.

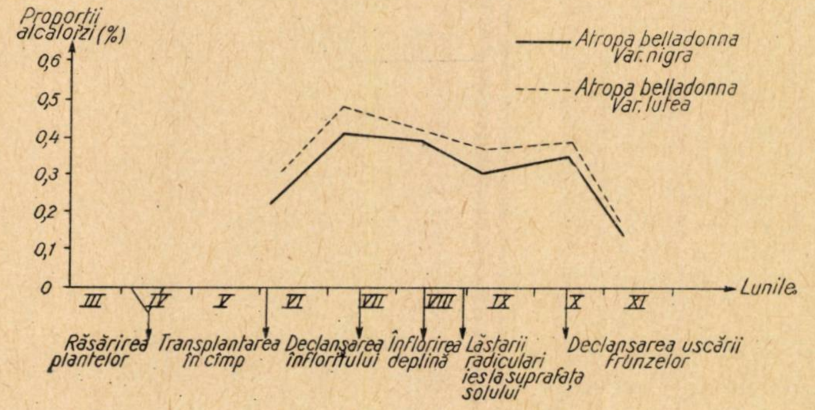


Fig. 3. — Curba variației alcaloizilor.

În figura 3 se poate vedea curba variației alcaloizilor la ambele varietăți de mătrăgună, în funcție de fazele de vegetație a plantelor, din care se desprinde faptul că frunzele varietății fără antocian la toate recoltările au o concentrație mai mare în alcaloizi decît varietatea cu antocian.

CONCLUZII

Din observațiile făcute la cele două varietăți de mătrăgună se pot deduce următoarele :

— Începerea creșterii frunzelor pentru o anumită recoltare se face cu mult înaintea recoltării precedente. Pentru recoltarea a II-a din 7 august, începerea creșterii frunzelor destinate acestei recoltări începe în jurul

datei de 20 iunie, adică cu 15 zile înaintea primei recoltări. Se recomandă ca după fiecare recoltare să se prășească aplicîndu-se concomitent și îngrășăminte chimice, pentru stimularea procesului creșterii frunzelor.

— Din analizele chimice reiese că nerecoltarea la timp duce la deprecierea cantitativă și calitativă, prin scăderea din greutatea frunzelor și micșorarea concentrației în alcaloizi. Este de dorit a nu întîrzia deci cu recoltatul frunzelor.

— Executînd pe lîngă o recoltare totală a frunzelor și o secerare a tulpinilor la circa 10—15 cm înălțime la data de 5 septembrie mărim producția atît la a III-a recoltare, cît și la a IV-a recoltare, la această dată plantele putînd atinge înălțimea maximă. Atunci cînd industria farmaceutică își va perfecționa metodele de extragere a alcaloizilor vor putea fi valorificate și aceste organe care au o concentrație mai scăzută în principii activi.

— *Atropa belladonna* var. *lutea* este mai tartivă și mai bine adaptată la condițiile de mediu, avînd un procent mai mare de alcaloizi decît *Atropa belladonna* var. *nigra.*

Articol intrat în redacție la 19.IX.1964.

Indicele de clasificare: 615.784.1.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 3, anul 1965

Aspecte ale controlului calităţii medicamentului în farmacii

Rezumat

GH. IONESCU,
O.F.R., Suceava

Asigurarea unei calităţi corespunzătoare medicamentului revine direct farmacistului, iar aceasta se realizează prin controlul ingredientelor (actualitatea buletinului de analiză înscris pe borcan, corespunderea caracterelor organoleptice, eficacitatea acolo unde este cazul) înainte de a fi asociate în forma farmaceutică ce urmează a fi preparată, alegerea şi aplicarea unei tehnici corespunzătoare de preparare, verificarea caracterelor produsului realizat (în industrie prin determinări de laborator), eliberarea lui către bolnav cu indicarea pe etichetă şi verbal a condiţiilor de conservare care să-i asigure eficacitatea scontată pentru perioada de folosire (în industrie, livrarea către beneficiari într-o formă care să-l asigure corespunderea calitativă pentru perioada garantată, în condiţiile unei conservări corepunzătoare).

Este util să se menţioneze că în interesul calităţii medicamentului ce urmează a fi preparat, de o importanţă egală, este verificarea calităţii ingredientelor înainte de preparare, cît şi a caracterelor produsului rezultat.

Controlul iniţial al unei substanţe se face atunci cînd se primeşte de la producător sau de la depozit, dar acest control trebuie repetat, deoarece o serie întreagă de produse chimice, de origine animală sau vegetală, pot suferi alterări în cursul conservării lor, deşi s-au luat măsuri de prevenire a acestei alterări, folosindu-se ambalaje şi condiţii de depozitare corespunzătoare (felul ambalajului, umiditatea relativă a spaţiului de depozitare, temperatură, lumină, grad de umplere a ambalajului, închiderea etanşă acolo unde este cazul). Chiar şi o parte din preparatele tipizate, datorită compoziţiei lor, naturii principiilor active conţinute sau influenţei ambalajului pot suferi modificări care să le facă necorespunzătoare.

Înainte de a fi pus în consum, medicamentul preparat trebuie supus unui control riguros de calitate.

În farmacii, acesta se realizează prin mai multe forme şi anume :

— Verificarea caracterelor ingredientelor înainte de preparare şi a aspectului preparatului realizat definesc conţinutul controlului profilactic ; acest control este bineînţeles întărit de atenta umplere a borcanelor şi flacoanelor cu ingrediente medicamentoase.

— Controlul prin observaţie, efectuat de către conducătorul unităţii sau de către farmacistul principal, desemnat de către acesta, sau în mod reciproc de către toţi farmaciştii unităţii.

— Controlul organoleptic cuprinde verificarea consistenţei aspectului, mirosului, gustului, culorii, omogenităţii amestecului preparat, caracterele urmărite depinzînd de forma farmaceutică astfel :

— la unguente se verifică consistenţa, mirosul, culoarea şi uniformitatea amestecului ;

— la pilule, supozitoare, ovule, bujiuri se cercetează omogenitatea (prin secţionare), forma, aspectul exterior şi mărimea ;

— lichidelor li se vor verifica claritatea, aspectul exterior, gustul, mirosul, transparenţa, iar unde este cazul, stabilitatea şi omogenitatea particulelor dispersate mecanic (emulsii, suspensii) ;

— pentru pulberi se vor verifica omogenitatea şi gradul aproximativ de divizare. În plus, la pulberile divizate, supozitoare, ovule şi pilule se mai verifică

greutatea diviziunilor şi cea totală, iar la lichide şi pulberile nedivizate, se va cerceta greutatea totală.

La soluţiile injectabile se vor acorda o deosebită atenţie purităţii substanţelor, modului de lucru, asepsiei, transparenţei şi clarităţii soluţiilor, calităţii sticlei fiolei etc.

Controlul chimic se execută în caz de dubiu la masa de analiză din farmacie (determinări calitative) sau la cabinetul de analiză care funcţionează în farmaciile mari (determinări calitative şi cantitative).

De asemenea este necesar să se verifice corespunderea ambalajului, înscrierea tuturor datelor pe etichetă (nr. farmaciei, nr. de înregistrare, data, modul de întrebuinţare, de conservare), existenţa menţiunilor speciale (a se agita înainte de întrebuinţare etc.), blanchetul de prescripţie să cuprindă nr. de înregistrare, data, semnătura farmacistului preparator, excipienţii adăugaţi, ştampila farmaciei, în registrul de transcrie a reţetelor să fie notate citeţ toate datele (formula, medicul, farmacistul preparator, ambalajul, taxarea, modul de întrebuinţare, sublinierea cu roşu a stupefiantelor şi operarea lor în caietul de evidenţă, legalitatea blanchetului cu stupefiante etc.).

Se mai poate de asemenea practica şi controlul prin interogare, caz în care verificatorul enumeră ingredientele, iar farmacistul preparator precizează cantităţile întrebuinţate sau farmacistul preparator completează formularea de verificare, în care înscrie ingredientele reţetei şi cantităţile folosite, acest mod de control însă neputînd fi folosit decît imediat după executarea reţetei şi cel tîrziu după efectuarea a încă 3—4 reţete.

În interesul calităţii medicamentului, pe farmacist trebuie să-l preocupe cercetarea parţială şi a altor aspecte ale muncii din farmacie, cum sînt cel organizatoric, igienico-sanitar, aprovizionare etc., care influenţează şi ele corecta conservare şi preparare a medicamentelor, întrucît afectează calitatea muncii desfăşurate în farmacie (organizarea locului de muncă — sectorizarea, diviziunea muncii şi rotaţia în muncă, repartizarea sarcinilor pe oameni, introducerea metodelor avansate de muncă-receptură separată, vertuşti, soluţii concentrate etc., funcţionarea şi întreţinerea aparaturii şi utilajului (balanţe, veselă, ustensile etc.), modul de conservare a medicamentelor (atenţie crescută la produsele uşor influenţabile de factorii mediului fizic extern) curăţenia şi corespunderea ambalajelor, corecta etichetare, analizarea periodică a diferitelor droguri chimice, vegetale sau animale, uleiuri, siropuri, tincturi, extracte, ape aromatice, spirturi, unguente-omogenitate, pulberi-omogenitate, culoare, pregătirea din timp a diviziunilor şi verificarea lor etc.).

În general nu se pot da recomandări şablon pentru conservarea medicamentelor, dar se va ţine în mod obligatoriu seama de structura şi proprietăţile chimice ale ingredientelor în fixarea modului de depozitare, ambalare şi conservare a medicamentelor.

Toate produsele medicamentoase, fie ele sau nu în gestiunea sau în custodia farmaciei, se vor păstra în condiţii care să le asigure integritatea organică şi funcţională, condiţii fără respectarea cărora răspunderea revine în totalitate farmaciei.

Farmacistul conducător răspunde de felul cum a organizat şi controlat modul de conservare a medicamentelor, acest obiectiv trebuind să stea în centrul preocupărilor colectivului farmaciei.

În munca de urmărire şi asigurare a calităţii medicamentului trebuie antrenaţi toţi membrii colectivului de tehnicieni ai farmaciei, deoarece de efortul şi preocuparea lor comună depinde calitatea medicamentului care se prepară sau se eliberează tipizat celor suferinzi.

Trebuie avut mereu în vedere că de calitatea muncii care se prestează în farmacie depinde şi calitatea medicamentului ce se eliberează bolnavului din unitatea respectivă.

Din această cauză, calitata medicamentului nu poate fi privită ca o problemă izolată, ea derivînd din complexul de măsuri tehnico-organizatorice care trebuie să stea la baza funcţionării unei farmacii.

Articol intrat în redacţie la 12.I.1964.

Indicele de clasificare : 614.35.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 3, anul 1965

Istoricul farmaciei „Sf. Treime" din Gherla

S. IZSAK

Analizînd trecutul farmaceutic al Transilvaniei din a doua jumătate a secolului al XVIII-lea, datorită înființării unor farmacii, mai ales în mediul urban, se constată o îmbunătățire relativă a asistenței farmaceutice. Cu limitele sale specifice, acest proces a devenit mai accentuat în ultimele decenii ale acestui secol, după intrarea în vigoare a legii sanitare *Generale normativum in re sanitatis* (1770) aplicată în toate provinciile Austriei.

Creșterea importanței economice și sociale a orașelor transilvănene, în urma dezvoltării relațiilor de producție capitaliste, exigențele culturale și sanitare ale populației orășenești, necesitatea aprovizionării locuitorilor cu medicamente au silit autoritățile centrale să întreprindă măsuri de organizare a asistenței medicale și farmaceutice, concretizate prin *Generale normativum in re sanitatis*. În asemenea condiții a avut loc stimularea înființării unui număr de farmacii în orașele din Transilvania, susținută de guberniu și consiliile orășenești.

În Transilvania, după 1770, mai precis între 1772 și 1798, s-au înființat în total 34 de farmacii, dintre care numai două militare, care la nevoie (epidemii etc.) au deservit și ele cu medicamente populația civilă. Înființarea unor farmacii publice în ultimele decenii ale secolului al XVIII-lea a avut loc atît în Moldova, cît și în Muntenia, ca apoi în primele decenii ale secolului trecut să asistăm, și în aceste provincii istorice, la lărgirea considerabilă a acestui însemnat proces al trecutului asistenței farmaceutice publice.

O dată cu înființarea noilor farmacii din Transilvania și Moldova se constată tendințe spre dobîndirea unei situații de exclusivitate în ceea ce privește asistența farmaceutică dintr-un oraș. Exclusivitatea farmaciilor, cum a fost de pildă și aceea a farmaciei „Sf. Treime" din Gherla (înființată la 1788), constituie — fără îndoială — un aspect care decurgea în caracterul mercantil al asistenței farmaceutice burgheze. O asemenea situație de exclusivitate a unei farmacii este cunoscută din trecutul medico-sanitar al Moldovei. În 1825, domnitorul Ion Sturza a investit pe farmacistul Iacob Garocinschi din Iași cu privilegiul de a deschide numai el, o farmacie și „nimene altul să nu fie volnic a deschide altă spițărie în tîrgul acesta, rămînînd a fi lucrătoare numai spițăria numitului" [1].

[1] N. Angelescu — Acte și documente din trecutul farmaciei în țările romînești, București, 1904, p. 58 ; P. Cazacu, C. Frunză — Material documentar pentru rezolvarea chestiunii farmaciilor în Romînia, București, 1916, p. 30.

Luînd în considerație împrejurările în care s-a ajuns la situația de exclusivitate a farmaciei „Sf. Treime“ din orășelul Gherla, precum și faptul că acest caz este cu totul caracteristic pentru acele timpuri, ne-am propus, în articolul de față, ca să-i urmărim desfășurarea lui istorică.

Către sfîrșitul secolului al XVIII, Gherla devenise un oraș destul de important din punct de vedere economic. Produsele meșteșugărești și ale industriei casnice din Gherla au devenit cunoscute și apreciate nu numai pe piețele Transilvaniei, ci și peste granițele ei. Negustorii gherleni au avut intense relații comerciale cu orașele și satele din jur.

Nu trecuseră nici 100 de ani de la înființarea ei, cînd Gherla a luat aspect urban, avînd clădiri publice și instituții sociale. În 1775 anul în care la Cluj a luat ființă, Școala medico-chirurgicală, la Gherla este amintit primul medic orășenesc. Dacă în cursul celor 200 de ani de existență, orașul a avut un șir însemnat de medici, era firesc ca autoritățile să se fi gîndit și la înființarea unei farmacii publice.

Cu toate că dispozițiile sanitare prevedeau deschiderea unor farmacii la orașe, din cauza lipsei de farmaciști pregătiți, multe orașe ale Transilvaniei au rămas fără o asistență farmaceutică. Guberniul provincial a trebuit să insiste, de mai multe ori, pe lîngă conducerea orașelor ca acestea să le înființeze. Astfel, la 27 ianuarie 1786, guberniul a trimis magistratului orășenesc din Gherla un rescript cu privire la instalarea farmaciei [1]. Cu toate acestea, încă timp de 2 ani, orașul a rămas fără farmacie, populația fiind nevoită să recurgă la farmaciile din Dej și Cluj, ca cele mai apropiate. În cursul anului 1788 a intervenit o schimbare bruscă în această chestiune. În ședința magistratului din Gherla, ținută la 26 martie 1788, s-a discutat problema înființării farmaciei. Un cetățean *nefarmacist* din Gherla, Grațian Karacsonyi a făcut propunerea ca în schimbul sumei de 100 de galbeni, donați parohiei armeno-catolice pentru terminarea catedralei, magistratul să-i acorde, lui și urmașilor săi, dreptul exclusiv de a avea o farmacie în Gherla. Propunerea fiind acceptată în unanimitate, între cele două părți s-a încheiat un contract, creîndu-se astefel bazele juridice ale unei farmacii cu drept real [2].

Noul proprietar, nefiind farmacist, conform legii, a fost obligat să angajeze un farmacist pregătit, provizor, pentru conducerea farmaciei. Farmacia, deschisă în iunie 1788, a fost în reptate rînduri obiectul unor anchete și controale din partea *physicus*-ului orășenesc. După cum reiese dintr-un raport, conducerea farmaciei nu era în mîini bune și periclita chiar viața cetățenilor. În raportul amintit și adresat magistratului la 31 mai 1797 putem citi următoarele : „... De cînd s-a alungat fostul provizor al farmaciei „Sf. Treime“ din acest nobil oraș liber regesc, de atunci nefiind legală funcționarea ei, iar în prezent îmbolnăvindu-se tînărul pe a cărui sîrguință s-a încredințat, servirea devenind, dacă nu imposibilă, înainte de toate periculoasă, funcționarea așa de dezordonată a farmaciei, pentru care motive nobilul magistrat să binevoiască a închide amintita

---

[1] Arhiva orașului Gherla, Dos. nr. 35/786.

[2] C. Szongott-Szamosújvár monográfiája (Monografia orașului Gherla), Gherla, vol. II, 1901, p. 211—212 ; Dr. I. Orient-Az erdélyi és bánáti gyó szerészet története (Istoria farmaciei din Ardeal și Banat), Cluj, 1926, p. 196—197. Contractul original lipsește din Arhivele statului, Fondul Gherla din Cluj.

farmacie, pe baza acelui drept care i s-a acordat... pînă ce nu sosește administratorul ei legal“ [1].

Văzînd raportul medicului orășenesc, magistratul a dispus fără întîrziere ca „proprietarul farmaciei locale să se îngrijească de a aduce un administrator potrivit... în caz contrar magistratul nu se va sfii să acționeze prin puterea autorității sale“ [2]. Proprietarul s-a grăbit să asigure conducerea orașului despre străduințele sale de a angaja un provizor bun și că intenționează să plece la Sibiu pentru în acest scop. Pînă la sosirea acestuia, el s-a adresat medicilor din Gherla, ca aceștia să vegheze, cu schimbul asupra bunului mers al farmaciei și să controleze sever medicamentele care ies din farmacie [3].

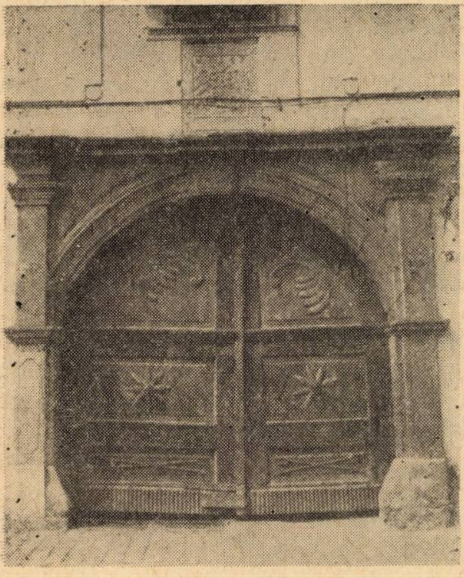


Fig. 1. — Poarta monumentală din 1746 a clădirii care a adăpostit de la început Farmacia „Sf. Treime”.

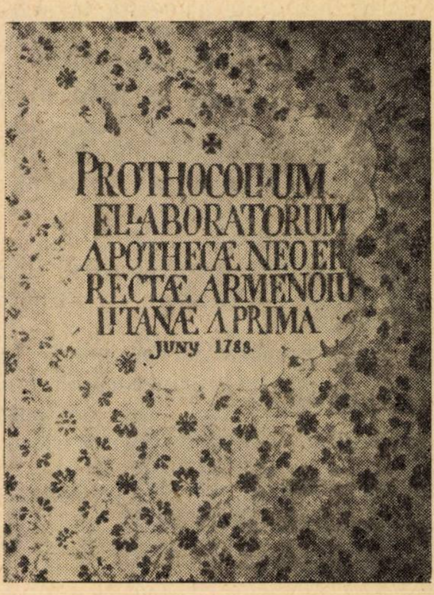


Fig. 2. — Condica de medicamente a Farmaciei „Sf. Treime“ din Gherla.

În ceea ce privește valabilitatea legală a contractului dintre magistratul orașului și proprietarul farmaciei „Sf. Treime“, ea n-a fost niciodată aprobată de guberniu, acesta rămînînd însă în vigoare numai ca o înțelegere cu caracter pur local. Mai tîrziu, în cursul secolului al XIX-lea, cu ocazia solicitării dreptului de a deschide o a doua farmacie, valabilitatea contractului din 1788 a fost permanent pusă la îndoială. Solicitanții acestui drept au contestat invariabil legalitatea contractului, în timp ce magistratul a susținut-o în interesul proprietarului și a urmașilor săi.

---

[1] Arhivele statului din Cluj, Fondul Gherla, Dos. nr. 98/1797.

[2] Ibidem. Ședința magistratului din 31 mai 1797.

[3] ibidem Cf. Răspunsul patronului farmaciei la adresa magistratului (8 iunie 1797).

Moştenind-o pe baza dreptului real, în cursul secolului trecut, farmacia din Gherla a devenit proprietatea farmacistului David Placsintar (1826—1901). Avînd în vedere exclusivitatea de care ea s-a bucurat în oraş, precum şi faptul că populaţia unui vast ţinut îşi procura de acolo medicamente şi diferite chimicale, farmacia „Sf. Treime" a fost una dintre cele mai prospere din judeţ.

Existenţa unicei farmacii a dat loc la dispute şi nemulţumiri atît din partea unor farmacişti, care în zadar încercaseră să obţină aprobarea pentru o nouă farmacie, cît şi din partea populaţiei care şi-a exprimat de mai multe ori dorinţa de a desfiinţa acest privilegiu anacronistic.

Între anii 1818 şi 1890 s-au înregistrat nu mai puţin de 12 încercări nereuşite de a înfiinţa încă o farmacie la Gherla. Invocînd mereu dreptul de exclusivitate acordată farmaciei „Sf. Treime", în 1788, şi sprijinindu-se pe majoritatea venală a conducerii oraşului, patronii acestei farmacii au reuşit să zădărnicească orice iniţiativă depusă în vederea desfiinţării privilegiului. Ţinînd în mînă timp de 30 de ani, ca primar, conducerea oraşului, farmacistului Placsintar i-a reuşit să înlăture orice concurent posibil. Şi aceasta în pofida dorinţei exprimate de populaţia din oraş şi din satele vecine, care au cerut, în repetate ori, desfiinţarea acestui privilegiu anacronistic.

În Romînia, după primul război mondial, s-au luat măsuri juridico-administrative, care au atras după sine desfiinţarea privilegiului de exclusivitate a farmaciilor şi astfel a încetat şi acela al unicei farmacii din Gherla.

Împrejurările în care a luat fiinţă farmacia veche din Gherla, în care a avut un rol important donaţia „pioasă" făcută la 1788 şi persistenţa exclusivităţii sale, timp de peste un secol, constituie un aspect semnificativ al asistenţei farmaceutice burgheze din trecutul ţării noastre.

Articol intrat în redacţie la 15.I.1964.

Indicele de clasificare : 614.27 (09).

DOCUMENTARE TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

STABILIZAREA VITAMINEI B_{12}: I. COMPLECŞI CU CIANURĂ; II. α-HIDROXINITRILI, **D. A. Zuck, J. A. Conine.**, J. Pharm Sci., 1963, nr. 52 p. 59 şi 63.

Problema descompunerii vitaminei B_{12} în soluţii apoase şi în preparate de multivitamine a fost studiată imediat după izolarea sa în stare pură, stabilindu-se că ionii ferici şi feroşi au proprietăţi de stabilizare a vitaminei. La fel, dar cu rezultate diferite, au fost studiaţi ca stabilizanţi bisulfitul de sodiu, oxidul de fier zaharat, acidul cianhidric, acidul tiodipropionic. Concomitent s-a stabilit că o serie de substanţe contribuie la inactivarea vitaminei B_{12} şi anume oxigenul din aer, lumina, prezenţa ionilor de cupru şi acid ascorbic etc. În cele două lucrări, autorii fac un studiu comparativ al vitezei de descompunere a vitaminei B_{12} în prezenţa diferitor săruri de fier şi de α-hidroxinitrili. Experienţele au fost făcute cu concentraţii diferite de stabilizanţi, la temperatura de conservare de 26 şi 37°, probele fiind păstrate sub aer sau sub azot. Pentru a se urmări stabilitatea în condiţii de experimentare mai rapidă s-a lucrat cu probe şi sub acţiunea razelor ultraviolete.

Din aceste cercetări rezultă că cianurile complexe de fier au o acţiune de stabilizare superioară celorlalte săruri de fier. Mai activă ca stabilizant s-a dovedit a fi ferocianura de potasiu şi fericianura de potasiu, în concentraţii de 0,001 pînă la 0,005%. De observat că în concentraţii mai mari, acţiunea de stabilizare scade. Mecanismul de stabilizare nu este destul de clar.

Derivaţii organici de α-hidroxinitrili au şi ei o acţiune stabilizantă a vitaminei B_{12}, însă este inferioară celei obţinute cu ferocianură.

N. Stanciu

CONTROLUL STABILITĂŢII FIZICE A MEDICAMENTELOR, **J. E. Tingstad,** J. Pharm. Sci, 1964, nr. 53, p. 955.

Controlul stabilităţii fizice a medicamentelor are o importanţă deosebită atît în farmacie, cît şi în laborator, unele indicaţii obţinute în acest mod fiind legate de acţiunea medicamentului. În controlul fizic se urmăreşte în special aspectul preparatului, omogenitatea lui şi, prin unele constante fizice, acţiunea terapeutică. Pentru exemplificarea necesităţii acestui control se pot lua pe rînd toate formele farmaceutice. În acest control se urmăreşte în general să se verifice dacă prin conservare proprietăţile iniţiale ale preparatului nu au fost modificate sau dacă aceste modificări care au intervenit în timp nu depăşesc anumite limite, admise şi oficializate chiar în farmacopee (coloraţii, timp de dezagregare, sedimentări etc.).

Din punct de vedere fizic, comprimatele prezintă stabilitate dacă îşi menţin dimensiunea, forma, greutatea, culoarea şi timpul de dezagregare în condiţiile normale de conservare. Aceste constante se verifică fie după normele prevăzute în farmacopee, fie după norme speciale. Modificări în culoarea comprimatelor sesizează eventuale alterări ale comprimatelor. Lipsa de dezagregare sau dizolvare antrenează modificări sau ineficienţă terapeutică. În conservarea comprimatelor trebuie să se respecte prevederile de păstrare în vase bine închise, umiditatea putînd antrena atît diferite procese chimice, cît şi scăderea rezistenţei mecanice.

Capsulele gelatinoase, mai ales în atmosferă umedă, se pot înmuia şi să adere între ele. În condiţii de conservare normală, ele trebuie să-şi păstreze forma şi culoarea, conţinutul să fie intact, iar viteza de dizolvare să rămînă neschimbată. Viteza de dizolvare trebuie făcută la 37°, deoarece există o diferenţă mare dacă

se face controlul la altă temperatură.

Suspensiile sînt stabile sub aspect fizic dacă se uniformizează ușor prin agitare, dacă au o curgere normală, nu cimentează și nu prezintă cristale mari față de diametrul mediu. Trebuie evitați agenții de suspensie care pot reacționa chimic cu substanța activă. Prin conservare, suspensiile nu trebuie să-și modifice viscozitatea. Un fenomen mai des întîlnit în suspensii este formarea de cristale mari, mai ales la substanțe parțial solubile în dizolvantul folosit. Fenomenul este uneori dependent de temperatură și pH.

Emulsiile din punct de vedere fizic sînt stabile dacă se pot redispersa omogen la o agitare ușoară, iar la conservare nu-și modifică viscozitatea. Gradul de dispersie a fazei dispersate nu trebuie să se modifice la conservare decît puțin, fără a duce însă la separări de picături mari. Emulsiile trebuie să fie relativ stabile și la temperaturi de 50—70°. În literatură, pentru verificarea stabilității emulsiilor s-au preconizat procedee diferite care însă nu sînt oficializate.

Soluțiile trebuie, din punct de vedere fizic, să-și păstreze claritatea, culoarea și mirosul. O atenție deosebită trebuie dată soluțiilor sterile.

Unguentele trebuie să-și păstreze consistența și omogenitatea. Cercetările asupra viscozității optime a unguentelor nu sînt încă definitive, mai ales dacă se ține seama că viscozitatea prin regruparea cristalină a excipientului se modifică.

Aceste cîteva observații arată importanța care trebuie dată controlului fizic periodic al medicamentelor spre a asigura calitatea lor.

N. Stanciu

TEMPERATURA DE ÎNMUIERE ȘI LICHEFIERE A SUPOZITOARELOR. I. Setnicar, S. Fantelli, J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 38

Supozitoarele trebuie să se înmoaie, să se topească sau să se dizolve cînd sînt introduse în rect. Alături de aceste proprietăți, ele trebuie să aibă o anumită rezistență pentru a permite aplicarea.

Întrucît efectul de cedare a substanțelor active depinde atît de temperatura de înmuiere, cît și de aceea de topire, autorii descriu un aparat care permite stabilirea acestor temperaturi. Datele experimentale obținute precizează și temperatura la care supozitoarele își păstrează forma și rezistența. Cu metoda preconizată s-au analizat 44 de baze de supozitoare. Punctul de topire s-a determinat în condițiile obișnuite cu capilar deschis. Din 27 de baze grase numai 8 au prezentat calități identice sau superioare untului de cacao. Din cele 17 baze hidrosolubile cercetate, majoritatea au avut o consistență satisfăcătoare, dar punctul lor de topire se află peste 36°, astfel încît pentru lichefiere ele necesită îmbibarea cu lichidul rectal.

N. Stanciu

DESPRE INFLUENȚA ACIDULUI PANTOTENIC SUPUS RADIAȚIILOR RADIOACTIVE, ASUPRA SÎNGELUI. W. A. Ritschel, Scientia Pharm., 1962, nr. 30, p. 73

Pentru tratamentul antimicrobian (sterilizare) se discută în ultimii ani tot mai mult folosirea radiațiilor radioactive care la o anumită limită distrug în mod sigur toate microorganismele. Unele lucrări au urmărit atent modificările eventuale care pot rezulta în constituția substanțelor active. Influența acestor radiații nu este însă destul de studiată sub toate aspectele. Din acest motiv, unele observații din lucrarea de față sînt deosebit de importante.

Autorul studiază concentrația normală a sîngelui în acid pantotenic și o compară cu aceea realizată după administrarea orală sau intravenoasă de preparate de acid pantotenic (normale) și după ce acestea au fost tratate cu radiații ionizante α și β. În ceea ce privește distribuirea și dedublarea, respectiv excreția acidului pantotenic în organism nu se observă nici o diferență la folosirea substanței ca atare sau iradiate. Urmărind însă comportarea și proprietățile sîngelui apar unele diferențe importante.

În mod obișnuit, acidul pantotenic reduce timpul de coagulare a sîngelui cu aproximativ 10% pe cînd acidul pantotenic iradiat cu radiații α și β, cu aproximativ 50%.

Timpul de tromboplastină este de asemenea mai scăzut.

Creșterea protrombinei la aplicare de derivați de acid pantotenic este de

aproximativ 20%, la tratare cu radiaţii β de 45%, iar la tratare cu radiaţii α de 100%.

Aceste date arată că sterilizarea prin radiaţii ionizante se poate aplica numai după un control riguros al tuturor factorilor biologici, alături de acei legaţi de modificările fizice sau chimice, întrucît substanţa „activată" poate să aibă alte comportări sau acţiuni secundare.

N. Stanciu

VARIAŢIA ÎN DOZAJUL COMPRIMATELOR, **E. Brochmann-Hansen, J. C. Medina,** J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 630

Limitele de toleranţă prevăzute oficial în controlul comprimatelor sînt stabilite în aşa mod încît să evite o serie de factori de eroare inerenţi, cum ar fi eroarea de dozare, de inactivare sau modificare a substanţei active, eroarea care ar rezulta din numărul de unităţi care formează proba.

Rezultatul dozării substanţelor active confirmă conţinutul mediu pe comprimat, din proba formată de un număr *n* de unităţi, dar nu precizează uniformitatea repartiţiei substanţei în toate comprimatele care formează proba.

În dozarea comprimatelor există doi factori de variabilitate, care pot influenţa rezultatele şi anume : variaţia în greutate şi variaţia în compoziţia procentuală a substanţei active.

Variaţia în greutate poate fi determinată fie prin metoda oficială, fie prin metoda bazată pe deviaţia standard. Graficul de control este un mod util de a stabili greutatea. În schimb, variaţia procentuală a compoziţiei este mai greu de determinat sau tocmai această variaţie este de multe ori predominantă.

Variaţia procentuală a compoziţiei este legată de probleme de amestecare. Abia în ultimii ani s-au făcut studii sistematice referitoare la aspectele farmaceutice ale amestecării şi la acţiunea asupra uniformizării dozajului şi standardizării medicamentului.

În prepararea comprimatelor, o amestecare cu o distribuire absolut uniformă a particulelor, practic nu se atinge. Procesul de amestecare depinde desigur în primul rînd de o aparatură adecvată, dar în acelaşi timp intervin şi probleme de dimensiune, formă, raport de cantităţi, densitatea particulelor, diferite forţe electrostatice ale suprafeţei particulelor. Chiar dacă se atinge o distribuire perfect uniformă a particulelor, această stare este nestabilă şi este uşor modificată de vibraţii, curgere, cădere etc. În preparare, un rol important îl are solubilizarea substanţei active în lichidul folosit pentru prepararea granulatelor.

Datroită acestor factori, deşi analiza probelor executate pe amestecuri de un număr de unităţi pot duce la limite care se încadrează în prevederile oficiale, analiza unităţilor în parte poate depăşi cu 2—8 ori aceste limite, mai evidente în cazul cînd substanţa activă este sub 50% din greutatea comprimatelor sau cînd amestecarea componentelor se face în formă granulată. În unele cazuri, variaţia în componentele active nu se suprapune cu variaţia în greutate, fiind în general mai mare. În timpul comprimării, variaţia de curgere şi sfărîmarea granulatelor duc la variaţii în greutatea şi rezistenţa mecanică a comprimatelor.

Pe comprimate de fenobarbital şi rezerpină, separate în grupe mici în ordinea comprimării lor, cîntărite şi analizate unitar, graficul de control statistic pentru variaţiile în greutate şi compoziţie arată diferenţe mai mari decît cele admisibile.

N. Stanciu

COMPRIMAREA PULBERILOR FARMACEUTICE. I. TEORIE ŞI APARATURĂ, **St. Shlanta, G. Milosovich,** J. Pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 562

Realizarea recentă a unor dispozitive de alimentare a făcut posibilă comprimarea pulberilor fără operaţiile intermediare de granulare. Această modificare a maşinilor de comprimat, în afară de o economie de timp şi aparatură, a permis şi o uniformizare mai bună a substanţelor active. Totuşi, unele substanţe nu pot fi comprimate fără un tratament prealabil. În legătură cu excipienţii folosiţi la comprimarea pulberilor şi rolul lor s-au publicat numeroase lucrări, iar în ultimul timp s-au făcut şi studii asupra proceselor fizice la comprimarea granulelor. Cercetări în legătură cu comprimarea directă a pulberilor s-au făcut mai ales în metalurgie şi ceramică, însă aceste materiale se deosebesc mult de cele farmaceutice.

Comprimarea trebuie privită în general ca o fază dintr-un proces mai complicat, în care se poate aminti trecerea particulelor în spațiul liber, ruperea particulelor, deformarea elastică, deformarea plastică și coeziunea dintre suprafețele particulelor. Aceste procese apar stimultan, deși nu în același grad în oricare stadiu al comprimării. În același timp, în comprimare intervin și proprietățile de curgere a materialului, care diferă și trebuie influențat sau modificat prin diferiți adjuvanți. De asemenea, în comprimare intervine și compresiunea elastică și relaxarea care are loc în funcție de presiune.

Cu un aparat construit special s-a verificat ipoteza influenței gradului de curgere, a compresiunii elastice și a relaxării pe diferite substanțe, stabilind relațiile matematice ale procesului.

N. Stanciu

INFLUENȚA EXCIPIENȚILOR ÎN ANALIZA COMPRIMATELOR ȘI CAPSULELOR LA TITRAREA ÎN MEDIU NEAPOS, **L. G. Chatten, C. A. Mainville**, J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 146

În analiza amestecurilor de substanțe farmaceutice, cum este cazul în comprimate, titrarea în mediu neapos aplicată la substanțele respective nu se poate adapta integral, întrucît unele componente pot interfera rezultatele. În primul rînd, acidul acetic folosit ca mediu de titrare prin proprietățile lui de dizolvant, cu avantajele stabilite în acest tip de determinări, are și dezavantaje, putînd dizolva și alte substanțe folosite ca excipienți. Ultimul aspect nu a fost destul de studiat, astfel încît, uneori, rezultatele determinărilor duc la valori diferite față de cele teoretice.

În studiul de față, autorii examinează sistematic influența a 27 de excipienți asupra interferenței lor în determinările în mediu neapos atît în cazul determinărilor substanțelor alcaline cu acid percloric, cît și al substanțelor acide cu metoxilat de sodiu (sau potasiu). În același timp se studiază influența naturii dizolvantului anhidru folosit la titrare, ca și aceea a indicatorilor.

La titrarea cu acid percloric, autorii stabilesc în prezență de diferiți indicatori, prin martori care conțin numai excipienți dizolvați sau dispersați în dizolvant, excipienții care pot interfera determinarea, respectiv care pot ei înșiși să consume din soluția titrantă. În funcție de dizolvant se resimte influența excipienților din comprimate, mai ales cînd aceștia au un caracter bazic ca alginatul de sodiu, benzoatul de sodiu, carboximetilceluloza sodică, stearatul de magneziu și în unele cazuri polietilenglicolul și polivinilpirolidonul.

La titrarea cu metoxid de sodiu pot interfera determinarea, excipienți ca ceara, polivinilpirolidonul, acidul stearic, uneori prezența alginatului de sodiu, carboximetilcelulozei sodice sau benzoatului de sodiu.

Alegerea rațională a dizolvantului sau a unui sistem de dizolvanți poate reduce sau evita posibilitatea de interferență a excipienților.

N. Stanciu

ACȚIUNEA AGENȚILOR ANTIBACTERIENI FOLOSIȚI CURENT ÎN PREPARATE OFTALMICE PENTRU CONSERVAREA LOR CONTRA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. **R. S. Kohn, L. Ghershenfeld, M. Barr**, J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 967

AGENȚI ANTIBACTERIENI NEFOLOSIȚI CURENT ÎN CONSERVAREA PREPARATELOR OFTALMICE, AVÎND ACȚIUNE CONTRA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, **R. S. Kohn, L. Ghereshenfeld, M. Barr**, J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 1126

În primul articol se experimentează o nouă metodă pentru determinarea acțiunii conservante a diferitelor substanțe antibacteriene *in vitro*. Ca test servesc 13 tulpini diferite de *Pseudomonas aeruginosa*. Prin această metodă se poate face o diferențiere între acțiunea bacteriostatică și bactericidă a substanțelor și în același timp se determină timpul necesar pentru a se obține sterilizarea preparatului. Determinări *in vivo* confirmă valorile obținute *in vitro*. Cu această metodă au fost verificate 7 substanțe și amestecuri de substanțe. Rezultatele obținute sînt importante din punct de vedere practic, întrucît precizează timpul în care la concentrațiile de conservant folosite, soluția devine sterilă. În tabelul de mai jos sînt expuse aceste date.

Dintre substanțele folosite în concentrațiile date, numai clorura de benzalconiu 1:5 000 duce la sterilizarea soluției oftalmice în timp de o oră.

În articolul al doilea se studiază 37 de derivați de amoniu cvaternar.

Conservantul	Concentrația	Timpul de sterilizare
Clorobutanol	0,7	9 ore
Clorobutanol	0,5	12 ore
Clorură de benzalconiu	1 :5 000	45 de minute
Clorură de benzalconiu	1 :10 000	9 ore
Timerosal	1 :5 000	6 ore
Timerosal	1 :10 000	9 ore
Metilparaben + propilparaben	02 + 004	3 ore
Metilparaben + propilparaben	018 + 002	6 ore
Azotat fenilmercuric	1 :10 000	6 ore
Azotat fenilmercuric	1 :20 000	6 ore
Alcool feniletilic	0,5	Peste 24 de ore
Sulfat de polimixină B	2000 u./ml	12 ore
Sulfat de polimixină B	1000 u./ml	18 ore

11 tensioactivi amfoteri și 3 iodofori, precum și cîteva amestecuri de aceste substanțe.

Aplicînd aceeași metodă de testare s-a stabilit că derivații de amoniu cvaternar au aceeași acțiune bactericidă ca și clorura de benzalconiu, dintre care 6 au o acțiune identică sau chiar superioară.

La substanțele amfotere, acțiunea depinde de pH-ul mediului. Derivații cvaternari cu iod în mediu acid sînt mai stabili și mai activi. Timpul de sterilizare este dat în tabelul de mai jos.

Conservantul	Concentrația	Timp de sterilizare (minute)
Intexsan LB (soluție 50% de derivați de amoniu cvaternar)	1 :5 000	45
Intexsan M B (idem)	1 :5 000	30
Dicloran (idem)	1 :5 000	45
DMBC (idem)	:15 000	45
Cetol (clorură de cetildimetil-benzilamoniu)	1 :5 000	30
Arquad 16 (soluție 50% de derivați de amoniu cvaternar)	1 :5 000	45
Pirac (derivat de piridin cu iod)	10 p.p.m. I_2	30
Betadine (polivinilpirolidoniodat)	10 p.p.m. I_2	30
Biopal (iodură de nonilfenoxipolioxietilenetanol)	10 p.p. mI_2	30
Clorhexidine (diacetat de bis (p. clor fenoldiguanidohexan)	1 :5 000	15
Colistin (colimicină S)	1 000 u./ml	15
Colistin	250 u./ml	45

Aceste produse specializate trebuie înainte de a fi folosite în preparate oftalmice să fie controlate în ceea ce privește toxicitatea, comportarea față de ochi și compatibilitatea cu substanțe active cu care se asociază.

N. Stanciu

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN DUPĂ METODELE CLASICE ȘI MODERNE, K. Steiger - Trippi, Pharm. Ztg., 1963, nr. 108, p. 649

Cercetările asupra sporilor termorezistenței făcute în ultimii ani au ridicat o serie de probleme care au contribuit la modificarea unor cenceptii referitoare la sterilizare și metodele de sterilizare. Faptul că s-au descoperit spori care rezistă la o încălzire de 8 zile la 100° sau 30—40 minute la 120°, iar unele actinomicete chiar 20 de minute de 140°, ca și faptul că prin filtre bacteriologice virusurile pot parțial să străbată justifică de ce viitoarea farmacopee elvețiană nu mai folosește noțiunile de sterilizare și metode de sterilizare, ci de tratamente antimicrobiene. Dacă se analizează toate condi-

țiile care asigură o sterilizare absolută, la aceasta, teoretic, nu s-ar putea ajunge decît prin flambare sau prin încălzire în vapori saturați la 150°, timp de 30 de minute. La o temperatură de sterilizare umedă atît de înaltă rezistă însă prea puține substanțe active, motiv pentru care este necesar, pentru a evita unele modificări, să se recurgă la procedee mai blînde, fără a pierde însă din vedere scopul final. Luînd toate măsurile necesare, farmacopeele consideră în general că se poate obține o sterizare prin încălzire umedă la 120°, timp de 20 minute. Prin exemple și date experimentale se discută tratamentul antimicrobian clasic de încălzire la 120°, timp de 15—20 de minute, insistîndu-se în special asupra sterilizării aparaturii și recipientelor. Prin metodele noi de tratament antimicrobian se discută filtrarea bacteriologică prin materiale noi de metal și de materiale plastice, arătîndu-se mai ales unele inconveniente care vor trebui remediate.

Tratamentul cu radiații ionizante este prezentat cu unele considerații asupra cvantelor de energie ale diferitor radiații și a acțiunii lor asupra microorganismelor. Se atrage atenția că unele microorganisme sînt ușor distruse de radiații, pe cînd altele și mai ales unii spori sînt mult mai rezistente. În condiții mai active de tratare, unele substanțe se pot însă inactiva. Ca exemple de inactivări cu raze γ se amintesc insulina și aneurina.

Există deci și la tratamentele antimicrobiene cu radiații limite de aplicare, datorită lipsei de stabilitate a substanțelor active, a profunzimii de pătrundere (razele β acționează numai într-o profunzime de 0,5 cm), a colorației sticlelor sau lichidului (cu radiații) și costului instalațiilor care nu se pot realiza decît pentru producții foarte mari.

În încheiere se discută tratamentul cu oxid de etilen, oxid de propilen și β-propiolactonă, cu instalațiile respective. Tratamentul cu gaze este și el limitat, datorită faptului că acționează numai pe suprafețe, a posibilității unor reacții cu materialele de sterilizat, precum și a necesității unor instalații speciale pentru a evita pericolul de explozie.

Ca o concluzie practică, autorul precizează că pentru aplicarea curentă, încălzirea în autoclav la 120°, timp de 15—20 de minute, dă rezultatele dorite în farmacie și industria de medicamente.

N. Stanciu

APA PURIFICATĂ CU SCHIMBĂTORI DE IONI PENTRU SOLUȚII INJECTABILE, **A. M. Cook, L. Saunders**, J. Pharm. Pharmacol., 1962, nr. 14, p. 83.

Apa purificată prin schimbători de ioni sau demineralizată prezintă un interes deosebit atît pentru farmacie, cît și pentru industrie, datorită faptului că este practic lipsită de săruri, se prepară repede și este foarte economică în comparație cu aceea obținută prin alte procedee. Totuși, această apă purificată nu este acceptată de farmacopee pentru prepararea soluțiilor oftalmice și injectabile, deoarece poate să conțină unele substanțe organice și microorganisme, deci implicit poate să fie pirogenă.

Pentru a evita și aceste inconveniente, autorii descriu un aparat care se pretează la prepararea unei ape demineralizate apirogenă, îndeplinind condițiile prevăzute și pentru prepararea soluțiilor injectabile.

În principiu, tratamentul apei potabile în acest aparat constă în următoarele: apa trece printr-o duză unde este supusă acțiunii razelor ultraviolete și ajunge într-un recipient cu o capacitate de 8 litri polietilenă, în care se află amestecul de schimbători de ioni, unde este din nou iradiată. Din recipient se colectează apa numai după ce corespunde conductibilității electrice indicate de celula anexată la aparat. Aparatul, înainte de a fi pus în funcțiune, trebuie să fie lipsit de microorganisme, ceea ce se realizează ținîndu-l 12 ore plin cu o soluție de formol 1% și spălare apoi, pentru îndepărtarea formolului, cu 60 litri apă. De asemenea cînd aparatul nu este în funcțiune se ține plin cu soluție de formol care evită o infectare microbiană. Dacă aparatul nu funcționează 6 zile (fără soluție de formol) se observă o creștere de microorganisme care nu sînt distruse de razele ultraviolete. În acest caz, schimbătorii de ioni se tratează întîi cu o soluție acidă de hipoclorit de sodiu, se lasă 12 ore, după care se spală. Tot pentru sterilizarea aparaturii se recomandă spălarea săptămînală cu soluție de formol. În condiții de lucru

corecte se obține o apă care nu conține mai mult de 1 microorganism la 20 ml și la o păstrare corectă de o lună mai mult de 5 microorganisme/ml.

N. Stanciu

REALIZAREA SOLUȚIEI DE SULFADIMERAZINĂ SODICĂ PENTRU UZ PARENTERAL, Rev. tehn. pharm., 1964, vol. IX, nr. 50, p. 3 545—3 547.

Titlul prezentei recenzii este răspunsul la întrebarea pusă de un cititor revistei menționate. Este știut că sulfadimerazina sodică (sulfadimidina) este foarte sensibilă la bioxidul de carbon care deplasează compusul din sarea sa, cu formarea unui precipitat.

Pentru prepararea soluțiilor, cu concentrația obișnuită de 33%, se va ține seama de greutatea moleculară a compusului (278,342) și de cantitatea de hidroxid de sodiu necesară.

Se va folosi soluția alcalină necarbonată, preparată departe de orice sursă de bioxid de carbon (becuri de gaz, sobe). Soluția necesară, în cantități mici, se poate prepara astfel : într-o eprubetă largă se introduc granulele de hidroxid de sodiu și circa 1/3 din greutatea lor de apă; în soluția concentrată obținută de circa 52%, carbonatul de sodiu este insolubil; pentru lucru se va lua lichidul supranatant și după diluare la un anumit volum cu apă decarbonatată (proaspăt fiartă și răcită) se va determina titrimetric conținutul ei, ajustîndu-se în final concentrația la 2 n (n.r.).

Pentru a prepara un litru de soluție 33% de sulfadimidină sodică, se va cîntări 305,84 g sulfadimidină (uscată în prealabil la 105°) și se vor introduce în 549,40 ml hidroxid de sodiu 2 N, se adaugă apă decarbonatată pînă la circa 850—900 ml și totul se va încălzi pe baia de apă pentru a grăbi solubilizarea substanței, iar după răcire se completează volumul la un litru.

Soluțiile se vor filtra, în absența bioxidului de carbon, prin pîlnie cu placă de sticlă sintetizată. Filtrarea se va face sub presiune redusă.

Condiționarea se face de preferință în fiole sub atmosferă de azot.

Sterilizarea poate fi făcută la autoclav. Soluția trebuie să rămînă limpede, iar prin răcire să nu apară vreo tulburare (dacă apare, ea trebuie să dispară prin reîncălzire). Tulburarea care nu dispare este un inidiciu a unei carbonatări sau a unei greșeli efectuată în cursul preparării soluției.

I. Popa

TABLETE DE GLUCONAT DE CALCIU EFERVESCENTE, **J. W. Hadgraft, G. Smith**, Pharm. J., 1964, p. 311—313

Gluconatul de calciu este o sursă de ioni de calciu folosită în tratamentul osteomalaciei și al tetaniei hipocalcemice. În cazul administrării mai multor tablete pe zi (uneori pînă la 16 g) este mult mai convenabil pentru bolnav folosirea tabletelor efervescente.

Dintre mai multe formule încercate, următoarea a dat rezultate mai bune :

Gluconat de calciu	1 g
Bicarbonat de sodiu	0,375 g
Acid tartric	0,3 g
Acid citric anhidru	0,15 g
Ciclamat de sodiu	0,015 g

Amestecul s-a granulat prin umezire cu alcool izopropilic și s-a trecut prin sită. Granulele s-au uscat la 50°, s-au cernut și amestecat cu părți egale de carbonat de magneziu și talc (lubrefianți), după care s-a făcut comprimarea. Fiecare tabletă de 1,8 g conținea 1 g gluconat de calciu.

Probele de stabilitate : tabletele s-au ținut la loc deschis la temperatura de 25° și 75% umiditate relativă. La intervale diferite se luau loturi de 5 tablete și se determina timpul mediu de dezagregare. Timpul de dezagregare inițial era de 89 de secunde și la 24 de ore de 217 secunde.

S-au făcut de asemenea probe de stabilitate a tabletelor în tuburi de sticlă închise cu capace de aluminiu. Unele tuburi au fost umplute, altele numai pe jumătate. Conservarea s-a făcut la temperatura de 25° și 75% umiditate relativă. Timpul inițial de dezagregare era de 89 de secunde, iar după 6 luni, în funcție de condițiile de conservare, 166—194 de secunde, iar în alte cazuri peste 600 de secunde.

Experimental s-au dovedit bune tuburile de sticlă închise cu capace sau dopuri de polietilenă, prin care trecerea apei este în medie de numai 0,2 mg/zi ; după o lună de conservare timpul de dezagregare a crescut foarte puțin, de la 89 la 92 de secunde, iar în condiții de umiditate de la 89 la 131 de secunde.

INHALT

ALLGEMEINREFRATE

V. Zolta, Ana Berechet, Jana Soare — **Virusbekämpfende Arzeneimittel** . . 129

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALFORSCHUNGEN

L. Adam, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **Verwertung der Pflanze Rumex alpinus L. I. Mitteilung. Verteilung der Anthracenderivate in den Pflanzenorganen und Faktoren, die die Qualität der Droge beeinflussen** 143

Maria Retezatu, Elena Tarpo — **Die wildwachsende Flora im Rayon Tg. Neamț** 149

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

Lia, Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — **Der Nachweis gewisser Verunreinigungen in Herba Equiseti minoris** 157

Irina Ionescu-Solomon, Maria Prodescu, V. Ignat — **Zur mengenmässigen Bestimmung des Clorhydrats des Methylesters der α-Phenyl-α-Piperidinessigsäure in Tabletten** 169

C. Marian — **Zum Anbau von Atropa belladonna** 173

G. Ionescu — **Aspekte der Arzneimittelqualitätskontrolle in der Apotheke.** 179

GESCHICHTE DER PHARMACIE

S. Izsak — **Geschichte der Apotheke „Sf. Treime" in Gherla** 181

BUCHBESPRECHUNGEN. REFERATE

CONTENTS

GENERAL REVIEWS

V. Zotta, Ana Berechet, Jana Soare — **Antiviral Drugs** 129

ORIGINAL CONTRIBUTIONS. EXPERIMENTAL RESEARCH

L. Adam, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **Commercial exploitation of Rumex alpinus L. Note I: Distribution of anthracenis derivatives in the plant organs and factors influencing the quality of the drug.** 143

Maria Retezeanu, Elena Tărpo — **The spontaneous flora of Tg. Neamț district** 149

TECHNICS. WORK RATIONALIZATION

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — **Identification of some impurities in Herba Equiseti Minoris** 157

Irina Ionescu-Solomon, Maria Prodescu, V. Ignat — **Contributions to the method for the determination of methyl esther clorhydrate of α-phenyl α-piperidylacetic acid in pharmaceutical tablets** 169

C. Marian — **Studies on Atropa belladonna plantations** 173

G. Ionescu — **Aspects of drug quality control in pharmacy** 179

HISTORY OF PHARMACY

S. Izsak — **History of „St. Trinity" pharmacy of Gherla** 181

ABSTRACTS. REVIEWS

[library stamp] 1883

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ — стр.

В. Зотта, Анна Берекет, Жана Соаре — *Противовирусные медикаменты* 129

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л. Адам, Маргарета Хинтс, З. Кисгинди—*Освоение растения* Rumex alpinus L. *Сообщение I. Распределение антраценовых производных в органах растения и факторы влияющие на качества препарата* 143

Мария Ретезяну, Елена Тарпо — *Дикорастущая флора района Тыргу -Нямц* 149

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Лиа Зоммер, Дойна Албулеску, С. Форстнер — *Определение некоторых примесей в* Herba Equiseti minoris 157

Ирина Ионеску-Соломон, Мария Продеску, В. Игнат—*К вопросу о количественном определении хлоридрата метилового эстера α-фенил-α пиперидилуксусной кислоты в таблетках* 169

М. Константин — *Исследования по вопросу культивирования красавки* 173

Г. Ионеску — *Аспекты контроля качества медикаментозных препаратов в аптеках* 179

ИСТОРИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА

С. Исак — *Исторический очерк аптеки ,,Св. Троица'' в Герла* 181

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

REVUE GÉNÉRALE

V. Zolta, Ana Berechet Jana Soare — **Médicaments antiviraux** 129

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

L. Adam, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **La valorisation de la plante Rumex alpinus L. I-ére note : Répartition des dérivés anthracéniques dans les organes de la plante et facteurs qui influencent la qualité de la drogue** 143

Maria Retezeanu, Elena Tarpo — **La flore spotanée du district de Tg. Neamţ** 149

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

Lia Sommer, Doina Albulesco, S. Forstner — **Étude concernant l'identification de certaines impuretés contenues dans l'Herba Equiseti minoris** . . . . , 157

Irina Ionescu-Solomon, Maria Prodesco, V. Ignat — **Contribution à l'étude du dosage du chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide α-phényl-α-pipéridylacétique contenu dans les comprimés** 169

C. Marian — **L'étude de la culture de mandragore** 173

Gh. Ionesco — **Aspects de contrôle de la qualité du médicament dans les pharmacies** 179

HISTOIRE DE LA PHARMACIE

S. Izsak — **Histoire de la pharmacie „Sf. Treime" („La Saint Trinité" de Gherla** 181

ANALYSES. COMPTES RENDUS

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

FARMACIA Nr. 3/1965

1965 JUL 2 0

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

V. Zotta, Ana Berechet, Jana Soare — **Medicamente antivirotice.** . 129

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

L. Adám, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **Valorificarea plantei Rumex alpinus L. Nota I. Repartiţia derivaţilor antracenici în organele plantei şi factorii care influenţează calitatea drogului** 143

Maria Retezeanu, Elena Tarpo — **Flora medicinală spontană din raionul Tg. Neamţ** 149

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Lia Sommer, Doina Albulescu, S Forstner — **Identificarea unor impurităţi din Herba Equiseti minoris** 157

Irina Ionescu-Solomon, Maria Prodescu, V. Ignat — **Contribuţii la studiul dozării clorhidratului esterului metilic al acidului α-fenil-α-piperidilacetic din comprimate.** 169

M. Constantin — **Studiul culturii mătrăgunei** 173

Gh. Ionescu — **Aspecte ale controlului calităţii medicamentului în farmacii** 179

ISTORIA FARMACIEI

S. Izsak — **Istoricul farmaciei „Sf. Treime“ din Gherla.** 181

RECENZII

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

I. P. „Informaţia" c. 447

41 500

Lei 6

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

E 2159

Farmacia

R

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

REFERÁTVA

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretar de redacție: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI; farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FÎRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

4

Aprilie 1965

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, Raion 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi :

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :
— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
— rezultatele obţinute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor : — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece :

— numele autorului ;
— iniţiala prenumelui ;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :

a) numele autorilor ;
b) iniţialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba orginală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională ;
e) anul apariţiei ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris. 1964 ; *3 ;* 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti,

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

F A R M A C I A

REVISTA A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNA

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL XIII Nr. 4 APRILIE 1965

Acțiunea teratogenă a medicamentelor*

A. ARGINTEANU, CLAUDIA PUGACEV

În ultimul timp, lumea medicală și farmaceutică acordă o atenție deosebită semnalărilor asupra toxicității unor medicamente noi și mai ales asupra acțiunii lor teratogene.

În afară de Thalidomidă, o serie de substanțe chimice și medicamente, în funcție de doză, etapă de administrare, condiții etc. s-au dovedit a avea o acțiune teratogenă asupra embrionului.

În rîndurile care urmează ne vom referi la o serie de substanțe chimice și medicamente care au făcut obiectul studiilor de laborator și al observațiilor clinice, în vederea precizării noțiunii de teratogeneză medicamentoasă.

Pentru farmacist, ca specialist în problema medicamentului, este necesară conturarea precisă a acestei noțiuni, ajutîndu-l în misiunea sa de colaborator al medicului în problema calității medicamentului.

Astfel, pe baza observațiilor lui Szily, rezultă că substanțe ca NaCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$, C_2H_5OH, $C_2H_5 — O — C_2H_5$ pot genera malformații ale ochiului, iar altele ca sulfatul de eserină, ricină, tripaflavină, cacodilatul sau metilarsinatul de sodiu, experimentate pe embrionul de găină — în condiții identice — provoacă efecte teratogene diferite și anume: sulfatul de eserină determină micromegalie, cioc de papagal, sindactilie; ricina și tripaflavina produc celosomie, iar cacodilatul și metilarsinatul de sodiu duc la ecto- sau hemimielie.

Ca urmare a experimentărilor pe embrioni de amfibii, păsări, mamifere etc., s-au tras concluzii privind acțiunea teratogenă a unor substanțe ca: sărurile de litiu, sărurile de magneziu, acidul boric, acidul butiric, semicarbazida, acetona (4).

Tot experimental, s-au observat efecte teratogene și ca urmare a unor deficiențe vitaminice. Astfel, carența în vitamina A, în perioadele mai tardive ale gestației la porcine, duce la malformații. Carența în riboflavină duce la moartea embrionilor de găină în ziua a 11-a de incubație, după cum carența în acid folic produce malformații ale creierului și scheletului. Carența în vitamina E este capabilă să dea leziuni vasculare, tulbu-

* Referat prezentat la Simpozionul interregional, ținut la Galați, 5—7.VI.1964.

rări circulatoare, hemoragii și tulburări trofice grave la embrionul de găină și șobolan (4).

Există cercetări și în cazul hipervitaminozelor. Astfel, un supradozaj de vitamină K poate provoca anemii hemolitice cu icter intens, atribuit, probabil, unui deficit enzimatic al hematiilor nou-născutului, iar în cazul unei supradozări de vitamină D, se obține încetinirea schimburilor fetomaterne prin calcifierea placentei.

Din clasa antibioticelor, actinomicina D, cu proprietăți citotoxice, este teratogenă pentru șobolan și iepure — în doze inferioare celor utilizate în clinică. Rezultate asemănătoare s-au observat ca urmare a utilizării diverselor progestative de sinteză folosite în străinătate ca anticoncepționale (3), după cum din studiile efectuate de Murphy Dagg și Karnofsky cu privire la efectul teratogen al diferiților compuși asupra embrionilor de șobolan, rezultă că efectul teratogen al unor substanțe poate fi contracarat de altele. Astfel, acțiunea teratogenă a produsului 6-amino-nicotinamină poate fi anihilată prin administrarea nicotinamidei (4-amino-nicotinamidă).

În legătură cu citostaticele s-au desprins unele observații clinice, în sensul că ele pot inhiba ușor creșterea țesutului embrionar, provocînd malformații grave, avort și moarte fetală. Dintre acestea aminopterina, antipurinele, mileranul, administrate la începutul sarcinii, pot produce o resorbție fetală sau diverse malformații ca : hipoplazie craniomandibulară, anomalii oculare, malformații ale membrelor și ale urechilor. Dacă totuși sarcina a fost dusă la termen, s-au observat malformații congenitale ca : gură de lup, buză de iepure, hidrocefalie (14).

Dintre medicamentele cu acțiune cardiovasculară, noradrenalina produce o accelerare cardiacă fetală cu anoxemie relativă prin vasoconstricția arterelor uterine.

Dintre neurosedative, tofranilul a provocat malformații congenitale (3). Morfina, prin capacitatea sa de a difuza ușor în sîngele copilului, poate provoca moartea fătului (R. F. Gantieri și H. P. Ciuchta), datorită acțiunii vasoconstrictoare care o exercită asupra vaselor placentare, ducînd la asfixie.

Dintre psihitropele neurostimulante, Preludinul în comprimate a 0,25 g, administrat 3 ori pe zi în prima perioadă a sarcinii, a provocat o acțiune teratogenă manifestată prin hernia stomacului, a ileocolonului, pancreasului și splinei.

Dintre sulfamidele hipoglicemiante se citează acțiunea teratogenă a Tolbutamidei — ca urmare a tratamentului administrat unei gravide suferinde de diabet (11).

Alcaloizii, în majoritate, putînd difuza la făt, sînt capabili să producă leziuni grave sau mortale. Astfel, chinina, administrată în doze variabile, în luna a 2-a sau a 3-a de sarcină, a produs surdități congenitale și displazii craniene cu întîrzieri mintale. Nicotina poate duce la avort, de unde recomandarea interzicerii fumatului în timpul gravidității.

Anticoagulantele pot produce hemoragii retroplacentare (G. Sidow), iar R. F. Gordon și T. Dean au remarcat acțiunea dicumarolului, care, administrat gravidelor, poate duce la moarte fetală.

Tireostaticele, de tip tiuracil pot determina formarea de gușă la nou-născut cu toate consecințele ulterioare (14).

Vaccinările preventive, administrate gravidelor în primele 3 luni de sarcină, pot avea influență asupra fătului. Recent, s-a semnalat un avort

atribuit vaccinării antivariolice, iar fătul prezenta o vaccină generalizată cu leziuni grave (14).

Din cele relatate — în mod sumar — se desprinde concluzia că unele medicamente administrate în prima perioadă de sarcină, depășind bariera placentară, pătrund în circulația fetală și pot produce efecte nocive, care se caracterizează prin malformații.

În ceea ce privește modul de acțiune a diferitelor substanțe chimice și medicamente, se pot trage următoarele concluzii :

— substanțele acționează local asupra celulelor și țesuturilor ;

— substanțele acționează asupra metabolismului în general sau asupra unei verigi ;

— substanțele acționează prin intermediul tulburărilor circulatoare produse.

Important este și faptul că medicamente administrate în doze terapeutice au influențe nocive asupra embrionului.

Astfel, deficiențele semnalate de către Wakany, Giroud, Nelson, Tuchmann-Duplessis și Mercier-Parot, ca urmare a avitaminozei A sau deficienței în acid folic, riboflavină, acid pantotenic, sînt, în fond, deficiențe ușoare, care, totuși, pot genera un procent considerabil de resorbții și de malformații, fără ca sănătatea mamei să fie afectată.

S-a pus întrebarea dacă acțiunea teratogenă este determinată de efectul specific al unei categorii de medicamente sau de o influență nespecifică, posibilă și în cazul altor substanțe medicamentoase determinate, de exemplu, de doză.

Se poate presupune că o supradozare a unor substanțe exercită o acțiune mortifiantă și abortivă asupra embrionului, iar acțiunea teratogenă nu are timp să fie manifestă.

După Giroud, în faza sensibilă, delimitată între săptămînile a 4-a — a 12-a de graviditate, aceeași substanță teratogenă, în doze masive poate provoca moartea fătului cu resorbție spontană, iar în doze reduse poate determina malformații sau avort.

Din punct de vedere al specificității, Giroud și Jost (Paris), Millen (Cambridge) și Somers (Liverpool) au demonstrat că pentru noxele exogene, la diferitele specii de animale, există o specificitate genetică nu numai la speciile de animale, ci însăși la diferitele linii ale aceleiași specii. O substanță chimică poate genera malformații variate, în funcție de număr și de formă, dar malformațiile produse de aceeași substanță într-un caz pot să nu se producă pe altă linie a speciei. Somers a demonstrat că Thalidomida a fost capabilă să determine malformații numai la o anumită rasă de iepuri de casă neozeelandezi, în timp ce în cazul altor rase de iepuri și la șobolani, s-a semnalat un număr sporit de avorturi spontane.

În schimb, în urma experimentărilor cu Thalidomidă pe șoareci, chiar în doze masive și la intervale de timp diferite, Maus și Stumpe n-au semnalat malformații, ci doar o descreștere a numărului de pui născuți și o dublare a resorbțiilor intrauterine.

Analizînd toate aceste observații, remarcăm dificultatea majoră a interpretării lor. Reproducerea rezultatelor la om este cu atît mai problematică, cu cît, după Millen, unele femei au dat naștere la copii malformați, cu toate că în primele luni ale sarcinii nu ingeraseră nici un fel de medicament, iar alte femei au născut copii sănătoși, deși luaseră Contergan.

Caracterizarea unor medicamente frecvent utilizate în terapeutică drept teratogene este şi ea la fel de dificilă.

Cunoscînd toate acestea, se impune studiul metodologiei testării substanţelor chimice sau a medicamentelor capabile de a determina efecte teratogene înainte de a se autoriza punerea lor în consum.

În acest sens, s-a propus de către Fraser controlul pe baza testului de fertilitate pe mai multe specii de animale sau cel pe baza testului biochimic propus de Crary.

Pînă în prezent, însă, nu se cunoaşte o metodă reproductibilă şi concludentă de testare a acţiunii teratogene a unor substanţe medicamentoase (15).

La noi în ţară, calitatea medicamentului este asigurată prin complexitatea formelor de control fizico-chimic, biologic şi clinic. În cadrul Institutului pentru Controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice — organizat pe secţii de profil şi dotat cu aparatură corespunzătoare — se efectuează acest control riguros în colaborare cu clinicele experimentale. Controlul include, atît medicamentele noi realizate în ţara noastră, cît şi cele importate.

Ca o concluzie privind caracterul teratogen al medicamentelor, D. N. Wollam este de părere că „nici un medicament nu poate fi considerat ca sigur înainte de a se fi dovedit că nu exercită vreo influenţă nocivă asupra fătului, iar cît priveşte experienţele pe animale, acestea ne semnalează care anume medicamente au o acţiune teratogenă probabilă la om".

Referindu-se la administrarea medicamentelor, C. E. Dent, D. R. Lawrence şi W. C. W. Nixon sînt de părere că: „orice terapie care nu este obligatorie la gravide trebuie evitată".

Şi în domeniul medicamentului eforturile oamenilor de ştiinţă trebuie să se îndrepte spre prevenirea la timp a accidentelor care pun în pericol integritatea fiziologică a omului.

Indicele de clasificare: 615.7—035.1

FARMACIA
vol. XIII, nr. 4, anul 1965

Contribuţii la prepararea extractului fluid de corn de secară

P. IONESCU STOIAN, PETRA BAN, E. SAVOPOL, DORINA DINCĂ, ELENA GEORGESCU

Majoritatea farmacopeelor au oficializat extractul fluid şi, mai recent, extractul uscat, farmacopeele noi părăsind extractul moale. Deşi prezintă dificultăţi din punct de vedere al stabilităţii principiilor activi, totuşi extractul fluid este încă menţinut în farmacopei, datorită posibilităţii de a-l folosi sub formă injectabilă şi de a-l asocia în diferite forme farmaceutice.

În legătură cu prepararea extractului fluid s-au publicat numeroase lucrări privitoare la metodele de extracţie, vehiculele indicate şi mai ales în legătură cu stabilitatea preparatului.

Toţi autorii sînt de acord că este necesară degresarea prealabilă a cornului de secară, mai ales dacă extracţia se face cu alcool concentrat.

Unii autori consideră, în acest caz, indispensabilă degresarea pentru evitarea alterării preparatului, deoarece uleiul rămas în extract, neseparat poate degrada alcaloizii. Alţi autori arată că dacă se foloseşte alcoolul de 45° în extract trece cel mai mult 1% ulei şi influenţa acestuia asupra stabilităţii extractului este foarte redusă.

Ca vehicul se recomandă apa sau apa cloroformată acidulată cu 0,4% acid tartric. Extracţiile cu apă dau randamente reduse ; totuşi se pot obţine randamente superioare dacă extracţia se execută în prezenţa agenţilor tensioactivi (cationici — clorura de hexadecil piridin — sau anionici — dodecil-sulfat de sodiu).

Curent se foloseşte alcoolul de diferite concentraţii.

Alcoolul este acidulat cu acid tartric, amestec de acid tartric şi acid citric, acid clorhidric sau acid acetic.

Nu se recomandă folosirea acidului sulfuric, nici o acidulare prea accentuată cu acid clorhidric, deoarece se grăbeşte degradarea alcaloizilor. Pentru prepararea extractului fluid s-au propus metodele clasice : macerări repetate, percolarea, repercolarea, considerîndu-se superioare percolarea, turboextracţia şi extracţia cu ultrasunete. Toate farmacopeele aduc extractul fluid la un anumit titru în alcaloizi totali care variază între 0,04 şi 0,07%. Dacă drogul este bogat în alcaloizi, se propune repercolarea sau chiar prepararea unui extract fluid 1 : 2, fără concentrare, evitîndu-se degradarea alcaloizilor prin încălzire.

Indiferent de procedeul aplicat şi vehiculul folosit, extractele fluide de corn de secară au o stabilitate redusă, datorită fragilităţii alcaloizilor, a căror degradare a fost pusă pe seama diferiţilor factori cum sînt : căldura, oxigenul din aer, peroxizii din uleiul rînced al drogului, proteinele din drog, alcalinitatea mediului, lumina.

Prin căldură (peste 40°), alcaloizii activi (ergonovina, ergotamina, ergocristina etc.) trec în izomeri inactivi (ergonovinina, ergotaminina, ergocristinina etc.). Această izomerizare este mai mare la alcaloizii insolubili în apă (50%) decît la cei solubili (20—30%).

Fenomenul are loc mai încet la temperaturi cuprinse între 5 şi 20°.

Oxidarea datorită oxigenului din aer produce degradări care ajung la 40—60% la extractul stabilizat şi 77—90% la cel nestabilizat în timp de 12 luni. Prezenţa proteinelor extrase alături de alcaloizi cînd se foloseşte alcool de concentraţii mai mici micşorează stabilitatea extractelor.

De asemenea, celelalte substanţe care formează balastul (DAB VI prevede reziduu la evaporare 10,20%) pot constitui o cauză de degradare a extractelor fluide, deşi extractele cu 2,5% reziduu (preparate cu alcool de 96°) au arătat o pierdere de circa 40% în patru luni.

Studiile privind influenţa pH-ului mediului asupra stabilităţii extractelor fluide arată ca pH optim pe cel cuprins între 3 şi 4, acţiunea fiziologică scăzînd la un pH peste 5. Alţi autori consideră că intervalul de pH al stabilităţii poate fi lărgit între 1,82 şi 6,05.

Mediul apos şi lumina sînt considerate, de asemenea, factori de inactivare, cînd alcaloizii sufăr o hidroliză ce poate merge pînă la acid izolisergic şi lumiergotamină sau ergină ; de aceea este de prevăzut ca extractele uscate să fie mai stabile decît cele moi sau fluide, ceea ce a determinat oficializarea în unele farmacopee. Pentru evitarea degradării principiilor activi s-au propus diferiţi agenţi de stabilizare : hidrochinona, acidul hipofosforos, hipofosfitul de sodiu, bisulfitul de sodiu fără rezultate vădite.

De asemenea, adaosul de glicerină, glucoză, manită nu a mărit stabilitatea. Alţi stabilizanţi propuşi sînt : acidul ascorbic, clorhidratul de cisteină şi acidul α-oxibenzil fosfinic. Totuşi, cifrele obţinute în ceea ce priveşte valoarea acidului ascorbic ca stabilizant variază după autori : astfel Fuchs arată o scădere de 15% după 6 luni şi 25% după un an, Voigt găseşte după 1 an o pierdere de numai 10%, în timp ce Schou arată că 40% din alcaloizii insolubili şi 16% din cei solubili sînt degradaţi după 1 an de conservare în prezenţa acidului ascorbic 1%.

Alţi autori semnalează, de asemenea, o degradare rapidă, chiar dacă s-a mărit cantitatea acidului ascorbic la 1,5%, cînd prezenţa aerului în flacoane a dus la o degradare de 40—60% în 6 luni.

Clorhidratul de cisteină 1% nu acţionează în extractele cu alcool sub 70°, iar acidul oxibenzilfosfinic limitează pierderile de alcaloizi la 20% în 6 luni. Din aceste motive extractul fluid trebuie conservat la rece eventual sub azot şi împrospătat cînd conţinutul în alcaloizi scade sub limitele farmacopeelor.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ţinînd seama de indicaţiile literaturii, s-a studiat prepararea extractului fluid de corn de secară. Pentru a ne orienta în vederea obţinerii de randamente cît mai mari, s-a efectuat dinamica extracţiei cu apă cloroformată (tabelul I) şi cu alcool de diferite concentraţii (tabelul II). S-au folosit aceşti doi dizolvanţi ca atare şi acidulaţi la pH 3,5 cu acid tartric sau clorhidric. În toate cazurile, s-a lucrat cu acelaşi drog degresat, prelucrat prin percolare, colectîndu-se cîte 80 ml şi completîndu-se cu solvent. Numărul porţiunilor colectate a variat între 7 şi 10. Cornul de secară utilizat de noi a avut un conţinut de 0,406 0 g% alcaloizi.

În tabele I și II sînt totalizate separat primele 5 porțiuni, pentru a se putea urmări mai ușor randamentele de extracție. În partea inferioară a tabelelor s-a înscris în procente cantitatea de alcaloizi extrasă din totalul de alcaloizi din drog (considerîndu-se 100% cantitatea de 0,4060 g determinată după F.R.VII).

Tabelul I

Dinamica extracției alcaloizilor din cornul de secară cu soluție saturată de cloroform

Porțiunea	Ca atare Alcaloizi g%	Randament		Apa saturată cu clorofom					
				Acidulat cu acid tartric			Acidulat cu acid clorhidric		
		pe porțiuni	cumulat	Alcaloizi g%	Randament pe porțiuni	Randament cumulat	Alcaloizi g%	Randament pe porțiuni	Randament cumulat
I	0,0088	2,16	2,16	0,0015	0,38	0,38	0,0015	0,38	0,38
II	0,0112	2,76	4,92	0,0026	0,64	1,02	0,0027	0,64	1,02
III	0,0154	3,79	8,71	0,0051	1,25	2,27	0,0068	1,67	2,69
IV	0,0164	4,04	12,75	0,0177	4,32	6,59	0,0181	4,34	7,03
V	0,0131	3,22	15,97	0,0205	5,02	11,61	0,0151	3,78	10,81
I-V	0,0649	—	15,97	0,0474	—	11,61	0,0442	—	10,81
VI	0,0127	3,12	19,09	0,0356	8,64	20,25	0,0367	9,04	19,85
VII	0,0102	2,51	21,60	0,0305	7,56	27,81	0,0277	6,82	26,67
VIII	0,0071	1,74	23,34	0,0179	4,33	32,14	0,0127	3,12	29,79
IX	0,0062	1,52	24,86	0,0051	1,25	33,39	0,0046	1,08	30,87
X	0,0055	1,35	26,21	0,0009	0,26	33,65	0,0008	0,21	31,08
I-X	0,1066	—	26,21	0,1374	—	33,65	0,1267	—	31,08

Din studierea randamentelor, se observă că prepararea extractului fluid prin colectarea primei sau a primelor două porțiuni nu este posibilă la percolarea cu apă, chiar dacă pH-ul este adus la 3,5. Extracția ajunge la un maxim după o perioadă de timp la a 5-a sau a 6-a extracție, ceea ce denotă că îmbibarea și extracția au loc în timp și se petrec în același mod, indiferent de aciditatea mediului.

Randamentele finale după culegerea a 10 fracțiuni de lichid extractiv sînt foarte scăzute, ceea ce arată că apa nu este dizolvantul potrivit. Deși se utilizează apa saturată cu cloroform, au loc fermentații în soluții extractive.

Tabelul II A

Dinamica extracției alcaloizilor din cornul de secară cu alcool de 40°

Porțiunea	Alcool 40°					
	Ca atare			Acidulat cu acid tartric		
	Alcaloizi g %	Randament pe porțiuni	Randament cumulat	Alcaloizi g%	Randament pe porțiuni	Randament cumulat
I	0,0381	9,53	9,53	0,0636	15,90	15,90
II	0,0276	6,90	16,43	0,0297	7,42	23,32
III	0,0190	4,75	21,18	0,0256	6,40	29,72
IV	0,0137	3,43	24,61	0,0164	4,10	33,82
V	0,0053	1,32	25,93	0,0143	3,57	37,39
I-V	0,1037	—	25,93	0,1496	—	37,39
VI	0,0053	1,32	27,25	0,0102	2,55	39,94
VII	0,0035	0,87	28,12	0,0041	1,00	40,94
VIII	0,0035	0,87	28,99	0,0036	0,90	41,80
IX	0,0011	0,30	29,29	0,0031	0,78	42,58
X	—	—	—	0,0011	0,30	42,88
I-X	0,1171	—	29,29	0,1717	—	42,88

Din datele obținute de noi, rezultă că randamentele nu sînt satisfăcătoare, independent de concentrația alcoolică și acidularea alcoolului diluat. În condițiile noastre de lucru, cele mai bune rezultate s-au obținut cu alcool de 80° acidulat

cu acid clorhidric. Pentru a se evita concentrarea soluției extractive la cald, unii specialiști recomandă prepararea extractului fluid prin percolare sau repercolare, în scopul obținerii unei părți sau a două părți extract fluid dintr-o parte drog.

Tabelul II B

Dinamica extracției alcaloizilor din cornul de secară cu alcool de 60^c și 70^c

Porțiunea	Acidulat cu acid clorhidric			Alcool de 60^c — Ca atare			Alcool de 70^c — Ca atare		
	Alcaloizi g. %	Randament pe porțiuni	Randament cumulat	Alcaloizi g.%	Randament pe porțiuni	Randament cumulat	Alcaloizi g. %	Randament pe porțiuni	Randament cumulat
I	0,0819	20,49	20,49	0,0471	11,77	11,77	0,1082	27,50	27,50
II	0,0358	8,95	29,44	0,0360	6,00	17,77	0,0492	12,30	39,80
III	0,0256	6,40	35,84	0,0214	5,35	23,12	0,0213	5,32	45,13
IV	0,0184	4,60	40,44	0,0127	3,17	26,29	0,0082	2,05	47,17
V	0,0157	3,92	44,36	0,0051	1,29	27,58	0,0059	1,48	48,65
I-V	0,1774	—	44,36	0,1223	—	27,58	0,1928	—	48,65
VI	0,0082	2,00	46,36	0,0022	0,55	28,13	0,0057	1,47	50,12
VII	0,0072	1,80	48,16	0,0016	0,40	28,53	0,0007	0,16	50,28
VIII	0,0061	1,50	49,66	0,0006	0,15	28,68	—	—	—
IX	0,0005	0,13	49,79	—	—	—	—	—	—
X	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I-X	0,1994	—	49,79	0,1267	—	28,68	0,1992	—	50,28

Tabelul II C

Dinamica extracției alcaloizilor din cornul de secară cu alcool de 80^c

Porțiunea	Acidulat cu acid tartric			Alcool 80^c — Ca atare			Alcool 80^c — Acidulat cu acid clorhidric		
	Alcaloizi g %	Randament pe porțiuni	Randament cumulat	Alcaloizi g.%	Randament pe porțiuni	Randament cumulat	Alcaloizi g. %	Randament pe porțiuni	Randament cumulat
I	0,0967	24,18	24,18	0,1116	27,90	27,90	0,1170	29,25	29,25
II	0,0885	22,12	46,30	0,0379	9,47	37,37	0,0499	12,47	41,72
III	0,0179	4,48	50,78	0,0341	8,52	45,89	0,0449	11,22	52,94
IV	0,0069	1,72	52,50	0,0215	5,37	51,26	0,0255	6,37	59,31
V	0,0066	1,65	54,15	0,0135	3,37	54,63	0,0241	6,02	65,33
I-V	0,2166	—	54,15	0,2186	—	54,63	0,2414	—	65,33
VI	0,0048	1,20	55,35	0,0084	2,10	56,73	0,0132	3,35	68,68
VII	0,0007	0,17	55,52	0,0038	0,95	57,68	0,0060	1,50	70,18
VIII	—	—	—	0,0011	0,29	57,97	0,0018	0,45	70,63
IX	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I-X	0,2221	—	55,52	0,2319	—	57,97	0,2624	—	70,63

Rezultatele obținute de noi în studiul dinamicii extracției arată că prin culegerea primelor fracțiuni de percolat se pot obține extracte fluide potrivit farmacopeelor. Acest procedeu, însă, este economicos numai dacă restul materiei prime este supus repercolării. S-a urmărit prepararea extractului fluid și prin macerare, timp de 7 zile, cu două părți alcool de diferite concentrații la o parte drog.

În tabelul următor sînt date randamentele obținute, precum și reziduul.

După cum rezultă din datele prezentate, se pot obține extracte fluide corespunzătoare farmacopeelor dacă se folosește alcool diluat de 60—80°. Din aceleași date rezultă că macerarea dă randamente foarte slabe, cuprinse între 26,30 și 29,80, nefiind deci un procedeu economicos. Urmărindu-se stabilitatea în timp a acestor extracte, s-a ajuns la datele menționate în tabelul IV.

Tabelul III

Macerare

Vehiculul	2 p vehicul : 1 p drog		
	Alcaloizi g. %	Randamentul %	Reziduul g. %
Alcool 30°	0,0084	4,13	—
Alcool 40°	0,0309	15,22	2,78
Alcool 50°	0,0456	22,46	1,71
Alcool 60°	0,0534	26,30	1,45
Alcool 70°	0,0591	29,11	1,32
Alcool 80°	0,0605	29,80	1,11
Alcool 96°	0,0464	22,85	0,78

Drogul conține 0,406 g alcaloizi la sută.

Tabelul IV

Conservarea extractelor

Vehicul	Conținutul în alcaloizi		
	La preparare	După 12 luni	Pierdere
Alcool 30°	0,0084	0,0000	100,0
Alcool 40°	0,0309	0,0045	85,5
Alcool 50°	0,0456	0,0097	78,8
Alcool 60°	0,0534	0,0034	93,5
Alcool 70°	0,0591	0,0016	97,3
Alcool 80°	0,0605	0,0016	97,4
Alcool 95°	0,0464	0,0000	100,0

După cum se vede din tabelul IV, după un an de conservare, au loc pierderi însemnate de alcaloizi între 78.8 și 100%. Din datele obținute de noi și de alți autori rezultă că extractele fluide au o stabilitate redusă și din acest motiv se recomandă ca extractul fluid să fie preparat în cantități mici, prin dizolvarea extractului uscat.

Propunem pentru prepararea extractului fluid următoarea formulă :

Extractum corni secalis siccum	10,0 g
Acidum tartaricum	4,0 g
Acidum ascorbicum	1,0 g
Aqua	60,0 g
Alcohol aethylicus 40 c q.s.ad	100,0 g

În formula noastră se folosește alcoolul de 40°, care permite solubilizarea extractului uscat cu lactoză. Adaosul de acid tartric urmărește transformarea alcaloizilor-bază din extractul uscat în tartrați și, împreună cu acidul ascorbic, asigură un pH de 3,5, convenabil stabilității alcaloizilor.

Avînd în vedere stabilitatea redusă a alcaloizilor din cornul de secară în mediul apos sau hidroalcoolic, propunem înscrierea în noua ediție a farmacopeei a extractului fluid preparat *ex tempore* prin dizolvarea extractului uscat de corn de secară după formula de mai sus. Extractul fluid obținut conține 0,05 g alcaloizi la sută.

CONCLUZII

Din studiul efectuat asupra preparării extractului fluid de corn de secară se desprind următoarele concluzii :

— dinamica extracției arată randamente de extracție insuficiente la apă cloroformată chiar în mediu acid ;

— randamentele nu sînt satisfăcătoare nici cu o soluție hidroalcoolică, independent de concentrația alcoolică sau acidularea alcoolului diluat ;

— stabilitatea extractelor fluide preparate la rece nu este superioară extractelor preparate prin concentrare, indiferent de metoda de preparare (percolare, repercolare, macerare) ;

— prezența balastului nu afectează semnificativ stabilitatea extractelor fluide.

— se propune prepararea *ex tempore* a extractelor fluide, prin dizolvarea extractului uscat de corn de secară într-o soluție acidă stabilizată, care va figura în Farmacopeea Romînă ed. VIII.

BIBLIOGRAFIE

CASPARIS P., BULLET J. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1958, vol. 68, p. 485.
CORUBOLO L., GRIMS M., PETRICIC V. — *Sci. Pharm.*, 1953, vol. 21, p. 144.
CZAKO L. — *Ber. ung. pharmaz, Gez.*, 1942, vol. 18, p. 42 (citat de Gstirner).
DEBSKA W., SPEICHERT H. — *Acta polon.-pharm.*, 1957, vol. 14, p. 137—140.
FISCHER P., JORGENSON, TONNESEN M. — *Dansk T. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 134.
FUCHS L. — *Sci. Pharm.*, 1953, nr. 21, p. 20.
FUCHS L., SCOS E. — *Sci. Pharm.*, 1952, vol. 20, p. 25.
GSTIRNER F. — Prüfung und Verarheitung von Arzneidrogen, Ed. Springer, Berlin, 1955.
GSTIRNER F., MÜLLER O. — *Pharmazie*, 1956, vol. 11, p. 112.
GSTIRNER P., MÜLLER O. — *Arch. Pharm.*, 1955, vol. 228, nr. 8/9, p. 393—400.
HECHT M., SCHIRNER W. — *C.Z.*, 1959, p. 16 727.
HOLDERMANN R. — *Apotheker*, 1931, vol. 46, p. 16.
IRGANG M. — *Pharm. Ztg.*, 1932, vol. 77, p. 1 278.
IRGANG M., STUART S. H., BIBBINS P. E. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1934, vol. 23, p. 1 104.
PAYER W. — *Pharm. Ztg.*, 1954, nr. 3, p. 618.
PINXTEREN — (citat de Gstirner).
PÖHM — *Öst. Apoth. Ztg.*, 1953, vol. 7, p. 471.
PRYBILL A., MAURER K. — *Arch. Pharm.*, 1928, vol. 266, p. 464.
*** — Remigton Practice of pharmacy, Ed. Mack Co, Easton, Pensilvania, 1956.
RECHELMEYER H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1954, vol. 94, nr. 1.
ROWE L. W., SCOVILLE W. L. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1931, vol. 20, p. 1 030.
SCHLEMMER F. — *Ref. Zh. Him.*, 1959, nr. 16, p. 58 118 ; *Pharm. Weeklb.*, 1956, vol. 93, nr. 6 257—6 261.
SCHOU A., TÖNNESEN — *Dansk T. Farm.*, 1940, nr. 2, p. 33 (citat de Gstirner).
SCHOU S. A., TÖNNESEN — *Dansk T. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 45 (citat de Gstirner).
SCHOU S. A., TÖNNESEN — *Dansk T. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 49 (citat de Gstirner).
SCHOU S. A., GÖJENSEN — *Dansk T. Farm.*, 1948, vol. 22, nr. 1 (citat de Gstirner).
SCHOU S. A., TÖNNESEN — *Dansk T. Farm.*, 1949, vol. 23 (citat de Gstirner).
SCHUMACHER G. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1940, vol. 55, p. 312.
SIEGRRIED B., SCHNEIDER — *Pharm. Acta helv.*, 1953, vol. 28, p. 169.
SILBER A., SCHULZE T. — *Pharmazie*, 1953, nr. 8, p. 675.
STARKE E. — *Süddtsch Apath. Ztg.*, 1947, vol. 87, p. 314.
STOLL A. — *Helv. Chim. Acta*, 1945, vol. 28, p. 1 283.
TRZEBINSKI J., WICHLINSKI L. — *Acta polon. pharm.*, 1959, vol. 16, p. 259—267.
TUDERMAN L. — *Farm. Tid.*, 1959, vol. 69, p. 565—571 ; Ref. *C.Z.*, 1960, vol. 27, p. 8 951.
VOIGT R. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 297.
VOIGT R. — *Pharmazie*, 1959, nr. 13, p. 522—529.
VOIGT R. — *Pharmazie Zentralh.*, 1958, nr. 9, p. 405—412.
VOIGT R., WEISS F. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 212.
VOIGT R., WEISS F. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 319.

Articol intrat în redacție la 31.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.711.72—012

FARMACIA
vol. XIII, nr. 4, anul 1965

Dozarea piperazinei și a adipatului de piperazină în mediu neapos

R. VASILIEV, J. FRUCHTER, M. JECU
Institutul pentru Controlul de stat al medicamentelor și cercetări farmaceutice

Piperazina este un medicament introdus de mult în terapeutică, fiind oficializat în numeroase farmacopee (1—5). Descoperirea ulterioară a activității sale antihelmintice a determinat oficializarea adipatului de piperazină în farmacopee editate mai recent (6, 7), precum și reconsiderarea metodelor de dozare a piperazinei și a unor săruri ale acesteia.

Pentru dozarea piperazinei, farmacopeele prevăd metode alcalimetrice directe (1—3) sau indirecte (5) în mediu apos, iar pentru adipatul de piperazină este oficializată o metodă gravimetrică sub formă de picrat (6), precum și una acidimetrică (7), prin care se determină, de fapt, acidul adipic din moleculă.

La experimentarea metodelor volumetrice amintite, noi am obținut erori apreciabile, care se datoresc virajului lung al indicatorilor, iar în cazul metodei gravimetrice se obțin, de asemenea, erori mari, din cauza solubilității precipitatului ; variantele descrise în literatura de specialitate (34, 41), cu scopul de a obține o precipitare cît mai completă, nu înlătură acest inconvenient.

Este de remarcat faptul că majoritatea metodelor de dozare a piperazinei descrise în literatura de specialitate sînt gravimetrice, bazate pe precipitarea piperazinei sub formă de silicowolframat (11), fosfomolibdat (14), vanadat (15), molibdat (17), cromat (16), oxalat (12), tetrafenilborat (28), picrat (34), prin acetilare (9,32) sau prin precipitare cu unii complecși metalici sub formă de reineckat (8, 28, 30, 37), cadmiotiocianat (27), iodobismutat (36), unele dintre ele fiind modificate și adaptate ca metode volumetrice indirecte (16, 20, 27, 28, 33, 36) sau fotocolorimetrice (30, 33, 45) și spectrofotometrice — în infra roșu — (30). Se mai cunosc și procedee volumetrice indirecte, bazate pe precipitarea piperazinei cu diferiți ioni metalici în exces, cum ar fi mercurul (22, 23), argintul (29) ; unele dintre acestea pot fi folosite și la dozarea piperazinei din adipatul de piperazină. Amintim, de asemenea, următoarele metode : fotocolorimetrice (9, 19, 24, 40), gaz-cromatografică (18), nefelometrică, bazată pe precipitarea piperazinei cu acetat de uranil (31), alcalimetrice la diferiți indicatori (10, 48), precum și bromacidimetrică indirectă (13).

Pentru adipatul de piperazină este descrisă o tehnică volumetrică bazată pe principiul Sörensen (blocare cu formol), prin care se dozează, de fapt, acidul adipic din moleculă (37).

Unele din metodele enunțate au avut de suferit obiecțiuni întemeiate în literatura de specialitate, cu privire la precipitarea piperazinei sub formă de complex, ceea ce a condus la unele precizări asupra compoziției complecșilor, a rolului pH la formarea precipitatelor respective etc. (33) ; nu sînt lipsite de importanță nici observațiile cu privire la durata unor procese dintre cele amintite mai sus (33).

Pentru dozarea piperazinei în mediu neapos, amintim o metodă potențiometrică (21) care a fost stabilită în special pentru derivații 1,4 disubstituiți și care folosește ca mediu de titrare acid acetic sau cu adaos de anhidridă acetică sau nitrometan, iar ca reactiv de titrare o soluție de acid percloric în dioxan.

De asemenea, se cunosc metode de dozare a piperazinei cu acid percloric în mediu de acid acetic, în prezența indicatorului cristal-violet (35) sau a piperazinei, împreună cu derivații săi mono- și dihidroxietilici (42) în prezența indicatorului cristal-violet, folosind ca medii de titrare nitrilul acetic, acidul acetic și anhidrida acetică. Această metodă a fost adaptată și la dozarea diclorhidraților de piperazină, metil- și dimetilpiperazină în amestec (38).

Amintim că în literatura de specialitate există obiecțiuni asupra folosirii cristal-violetului ca indicator în titrările în mediu neapos (39), iar tehnica amintită, care folosește ca reactiv de titrare o soluție de acid percloric în acid acetic, necesită precauții, fiind afectată chiar și de cantități mici de apă (25, 33), fapt care se confirmă experimental, mai ales în cazul piperazinei, avînd în vedere că produsul stabil este cel care conține 6 molecule de apă.

Propunîndu-ne să înlăturăm inconvenientele arătate, noi am luat în studiu dozarea piperazinei și a adipatului de piperazină în mediu neapos și am reușit să obținem rezultate bune printr-un procedeu corespunzător.

PRINCIPIUL METODEI

Cercetările noastre au fost orientate cu intenția de a stabili o tehnică unitară pentru dozarea piperazinei ca atare și a piperazinei din molecula adipatului de piperazină, cu posibilități de extindere și asupra altor săruri de piperazină (citrat, tartrat, salicilat etc.).

La realizarea metodei ne-am bazat pe studiile anterioare efectuate de unii dintre noi (43—47), din care a rezultat faptul că galben-metanilul poate fi folosit ca indicator în bune condiții la titrarea unor baze organice, în diferite medii constituite din solvenți organici sau amestecuri de solvenți.

Această comportare avantajoasă a galben-metanilului prezintă posibilitatea alegerii mediului de titrare, dependent de protofilia bazei (aminei) titrabile.

Pentru dozarea piperazinei ca atare, a piperazinei din adipatul de piperazină, precum și din alte săruri, acidul acetic s-a dovedit corespunzător, atît ca mediu de titrare, cît și ca dizolvant, majoritatea sărurilor de piperazină fiind solubile în acid acetic, iar ca reactiv de titrare am folosit o soluție de acid percloric în dioxan.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii necesari :

— Soluție 0,10 de acid percloric în dioxan cu normalitatea stabilită pe urotropină sau piramidon.

— Acid acetic glacial.

— Soluție indicator galben-metanil 0,10 g în 100 ml alcool metilic.

Experimentările noastre au fost efectuate cu piperazină conținînd 6 molecule de apă, care este un produs stabil oficializat în majoritatea farmacopeelor, cu excepția Farmacopeei romîne, ediția a VII-a.

TEHNICA DE LUCRU

Se cîntăresc la balanța analitică 0,20 g piperazină sau adipat de piperazină, se introduc într-un flacon de titrare și se dizolvă în aproximativ 20 ml acid acetic glacial. Se adaugă 10 picături soluție indicator galben-metanil și se titrează cu o soluție de acid percloric în dioxan pînă la virajul indicatorului (de la galben la roșu-cărămiziu).

1 ml soluție 0,10 n de acid percloric în dioxan corespunde la 0,00971 g piperazină (cu 6 molecule de apă) sau 0,01161 g adipat de piperazină.

Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelele I și II.

Tabelul I

Nr.	Cantitatea		Eroare față de M
	În lucru (g)	Găsită (%)	
1	0,263 9	99,64	−0,15
2	0,200 8	99,92	+0,13
3	0,164 9	100,10	+0,31
4	0,163 2	99,72	−0,07
5	0,154 7	99,66	−0,13
6	0,145 6	99,77	−0,02
7	0,209 7	99,72	−0,07
8	0,230 5	99,81	+0,02
9	0,208 2	99,74	−0,05
10	0,213 6	99,59	−0,20
11	0,209 3	100,05	+0,26
12	0,146 1	99,79	0,00

M = 99.79; S_M = ± 0.044; S = ± 0.16;
α = 0.95; t_α = 2.20; A = 99.79 ± 0.097.

Cercetările noastre au arătat că această tehnică poate fi extinsă cu rezultate bune și la dozarea altor săruri de piperazină ca citrat, tartrat, salicilat.

Aplicațiile metodei s-au făcut pe comprimate (conținînd 0,3 g ± 10% adipat de piperazină), preparate de industria noastră de medicamente și cunoscute sub denumirea de Nematocton (Vermicid).

În acest scop, se cîntărește, la balanța analitică, o cantitate de comprimate fin pulverizate, echivalentă cu aproximativ 0,2 g (aproximativ 0,30 g pulbere de comprimate) și se procedează după cum s-a arătat mai sus. Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelul III.

Tabelul II

Nr.	Cantitatea		Eroare față de M
	În lucru (g)	Găsită (%)	
1	0,199 1	98,77	−0,22
2	0,201 1	99,12	+0,13
3	0,216 2	99,01	+0,02
4	0,214 9	99,21	+0,22
5	0,208 6	99,01	+0,02
6	0,207 8	99,13	+0,14
7	0,209 9	98,91	−0,08
8	0,177 4	98,69	−0,30
9	0,216 5	98,97	−0,02
10	0,207 5	99,12	+0,13
11	0,203 5	99,02	+0,03
12	0,196 2	98,96	−0,03

M = 98.99; S_M = ± 0.043; S = ± 0.15; α = 0.95;
tα = 2.20; A = 98.99 ± 0.09.

Tabelul III

Nr.	Cantitatea găsită (g/comprimat)	Eroare față de M
1	0,282 2	−0,000 4
2	0,281 8	−0,000 8
3	0,281 4	−0,001 2
4	0,282 0	−0,000 6
5	0,282 3	−0,000 3
6	0,283 1	+0,000 5
7	0,282 1	−0,000 5
8	0,283 1	+0,000 5
9	0,282 7	+0,000 1
10	0,283 0	+0,000 4
11	0,283 5	+0,001 1
12	0,283 5	+0,001 1

M = 0.282 6; S_M = ± 0.000 21; S = ±0.000 7;
α = 0.95; tα = 2.20; A = 0.282 6 ± 0.000 46

DISCUTAREA ȘI INTERPRETAREA REZULTATELOR

Verificarea exactității metodei propusă pentru dozarea piperazinei și a preciziei rezultatelor obținute s-a făcut prin tehnica de titrare potențiometrică, cu o concomitentă urmărire a virajului indicatorului, procedeu folosit de noi cu rezultate bune în lucrări anterioare (43—47).

Ca instrument de măsură, am folosit un potențiometru cu tuburi electronice și electrozi de platină și calomel.

În fig. 1 sînt reprezentate demonstrativ rezultatele obținute pentru piperazină.

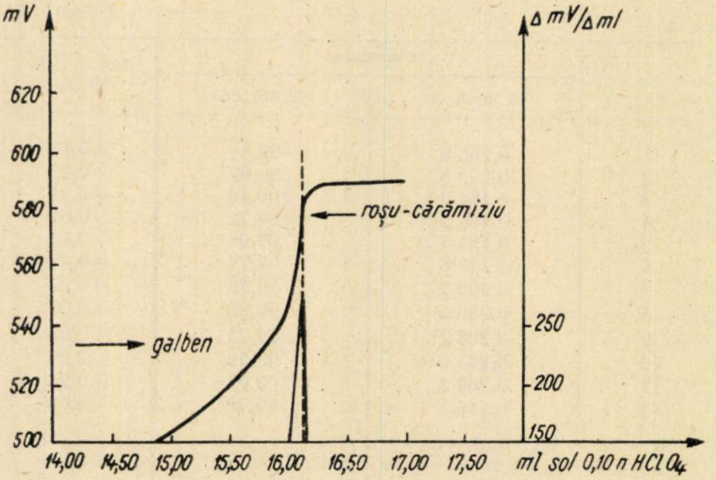


Fig. 1. — Titrarea piperazinei cu control potențiometric.

Coincidența dintre incrimentul maxim al diferențialei curbei de titrare potențiometrică și intervalul de viraj al indicatorului confirmă justețea condițiilor de lucru stabilite.

Cercetările noastre au arătat că prezența apei din molecula piperazinei nu împiedică determinarea, fapt care înlătură precauțiile recomandate de diferiți autori pentru celelalte metode de dozare în mediu neapos descrise în literatura de specialitate (33).

Procedeul propus prezintă și avantajul titrării directe (fără separare) a piperazinei din comprimatele de Nematocton (Vermicid) care conțin adipat de piperazină. De asemenea, s-au obținut rezultate bune la dozarea piperazinei din citrat, tartrat, salicilat.

Tehnica stabilită este exactă, conduce la rezultate precise, este simplă și rapidă.

Este propusă a fi oficializată în ediția a VIII-a a Farmacopeei R.P.R.

CONCLUZII

— Am stabilit o metodă unitară de dozare în mediu neapos a piperazinei ca atare (cu 6 molecule de apă), a piperazinei din adipatul de piperazină, precum și din alte săruri (citrat, tartrat, salicilat).

— Tehnica propusă folosește acidul acetic ca mediu de titrare și acidul percloric în dioxan ca reactiv de titrare, în prezența indicatorului galben-metanil.

— Realizarea acestei metode a fost datorită studiilor noastre anterioare, din care rezultă că galben-metanilul poate fi folosit în condiții bune

ca indicator în diferite medii de titrare (solvenţi sau amestecuri de solvenţi) (43—47), ceea ce ne-a permis să alegem mediul de titrare dependent de protofilia bazei (aminei) titrabile.

Tehnica propusă a fost aplicată la dozarea directă a piperazinei din comprimate cu adipat de piperazină Nematocton (Vermicid), preparate de industria noastră de medicamente.

Verificările electrochimice confirmă exactitatea metodei şi precizia rezultatelor obţinute.

Metoda stabilită este exactă, simplă, rapidă şi a fost propusă a fi oficializată în ediţia a VIII-a a Farmacopeei R.P.R.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Farmacopeea romînă, ediţia a VII-a.
2. *** — Codex français, 1949.
3. *** — The British Pharm. Codex, 1954.
4. *** — Pharm. Belge, ediţia a IV-a.
5. *** — Pharm. Helvetica, ediţia a V-a.
6. *** — British Pharm., 1963.
7. *** — Pharm. Austriaca, ediţia a IX-a.
8. BANDEL H. — *Z. Anal. Chem.*, 1958, vol. 163, nr. 3, p. 235.
9. BOND R. — *An. Chem.*, 1960, vol. 10, nr. 32, p. 1 332.
10. CARVALHO P., FERREIRA, GLORIA SEGUNDO — *Ann. Farm. e Odontol.*, 1956, nr. 14, p. 49 ; *C.A.*, 1958, vol. 52, p. 14 084.
11. CASTIGLIONI A. — *Z. Anal. Chem.*, 1959, vol. 117, p. 25.
12. CASTIGLIONI A. — *Ann. Chim. Apl.*, 1941, vol. 31, p. 129 ; *C.A.* 1941, vol. 35, p. 5 417.
13. CASTIGLIONI A. — *Z. Anal. Chem.*, 1942, vol. 123, p. 405.
14. CASTIGLIONI A., NIVOLI M. — *Z. Anal. Chem.*, 1951, vol. 133, p. 193.
15. CASTIGLIONI A., NIVOLI M. — *Z. Anal. Chem.*. 1952, vol. 135, p. 413.
16. CASTIGLIONI A., NIVOLI A., — *Z. Anal. Chem.*, 1953, vol. 138, p. 186.
17. CASTIGLIONI A., VIETTI M. — *Z. Anal. Chem.*, 1954, vol. 142, nr. 18.
18. CASTIGLIONI A. — *Z. Anal. Chem.*, 1962, vol. 182, nr. 6, p. 424—429.
19. CAVETT J. W., HEOTIS J. P. — *J. Ass. Off. Agr. Chem.*, 1958, vol. 41, p. 323.
20. CHEMERISAKAYA A. A. — *J. An. Him.*, 1956, nr. 11, p. 356.
21. CIACCIO L. L., MISSAN S. R., McMULLEN W. H., GRENFELL T. C. — *Anal. Chem.*, 1957, vol. 29, p. 1 670—1 673.
22. ERBEN J. — *Z. Anal. Chem.*, 1959, vol. 171, nr. 3, p. 239.
23. ERBEN J. — *Čsl. Farm.*, 1959, vol. 8, nr. 1, p. 18.
24. FOUCRY M. — *J. Pharm. Chim.*, 1934, vol. 20, p. 116.
25. GAUTIER J. A., PELLERIN F. — *Ann. Pharm franc.*, 1961, vol. 19, nr. 3, p. 190—192.
26. GRECU I. — *Farmacia, (Buc.)*, 1960, vol. 8, nr. 2, p. 261—263 ; *Rev. de chimie*, 1960, vol. 11, nr. 12, p. 714—715.
27. GRECU I., CUREA EL. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, vol. 8, nr. 9, p. 625—628.
28. HÄDICKE M. — *Ph. Thalle*, 1958, vol. 97, nr. 8, p. 365.
29. KEKESI T., TOTH Z. — *Acta Pharm. hung.*, 1960, nr. 6, p. 265.
30. KOMATH R. V., GOPOL K., RAO S. B. — *Ind. J. Pharm.*, 1957, vol. 19, p. 289.
31. LAPP FEITZ — *Ann. Pharm. Franc.*, 1956, vol. 14, p. 405.
32. MAYNARD W. R. — *J. Ass. Off. Agr. Chem.*, 1959, vol. 42, p. 610.
33. PANKRATZ R. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1961, vol. 50, nr. 2, p. 175—177.

34. PARRAK V., MAHOVIKOVA V. — *Zaklady kontroly leciv (Praha)*, 1954, vol. 199.

35. PIFFER C. W., WOLISH E. G. — *Anal. Chem.*, 1942, vol. 24, p. 300.

36. PRADT O. S., YOUNG C. O. — *J. Anal. Chem. Soc.* 1918, vol. 40, p. 1 428.

37. SIMIONOVICI R., RĂIANU J., CUCULESCU V. — *Rev. de chimie (Buc.)*, 1959, nr. 2, p. 105—106.

38. SIMIONOVICI R., DIMOFTE L. — A III-a sesiune a Comunicărilor şt. I.C.C.F., 1963, Bucureşti, p. 92.

39. SOLVESEN B., KRISTOFFERSEN S., ABSÖ A. — *Medd. Norsk. Farm. Selskop*, 1956, vol. 18, p. 88.

40. SPACU P., ANTONESCU E. — *An. Univ. C. I. Parhon*, 1956, vol. 11, p. 131.

41. THOMIS G. N. — *Praktika Akad Athenon*, 1935, nr. 10, p. 319 ; *C.A.*, 1937, vol. 31, p. 3 823.

42. TOLDY E., CSILLAG F., GYENES I. — *Magy. Kem. Folyoirat*, 1962, nr. 4, p. 180—182.

43. VASILIEV R., FRUCHTER J., JECU M. — *Rev. de chimie (Buc.)*, 1963, vol. 14, nr. 5, p. 302.

44. VASILIEV R., SCÎNTEE V., SIŞMAN E. — *Rev. de chimie (Buc.)*, 1963, vol. 14, nr. 6, p. 353.

45. VASILIEV R., SIŞMAN E. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. 11, nr. 7, p. 393—395 ; *Rev. de chimie (Buc.)*, 1963, vol. 14, nr. 9, p. 533.

46. VASILIEV R., SCÎNTEE-PAZARINA V. — *Pharmazie*, 1963, vol. 18, nr. 11, p. 746—747.

47. VASILIEV R,, SCÎNTEE-PAZARINA V. — *Rev. de chimie (Buc.)*, 1964, vol. 15, nr. 3, p. 163.

48. WICKSTROM A., VALSETH A. — *Ann. Pharm. franc.*, 1954, nr. 12, p. 777.

Articol intrat în redacţie la 17.VII.1964.

Indicele de clasificare : 615.711.481—015.3

FARMACIA
vol. XIII, nr. 4, anul 1965

Combinații complexe ale hidrazidei acidului izonicotinic (XI). Selenocianați izonicotinhidrazidometalici

I. GRECU, MARIA NEAMȚU

Lucrare efectuată la Catedra de chimie anorganică, I.M.F., Cluj

În ultimii ani în literatura de specialitate au fost publicate mai multe lucrări privitoare la unii chelați ai unor metale tranziționale cu hidrazida acidului izonicotinic (H.I.N.) ca și a unor complecși micști ai H.I.N. și clortetraciclinei (CT) cu ionii de Cu^{2+}, Co^{2+} și Fe^{3+} (11).

Deoarece acțiunea farmacodinamică a H.I.N. crește sau rămîne neschimbată în complecșii respectivi, majoritatea autorilor (2, 11, 13, 14, 15, 17, 18) sînt de părere că *in vivo* hidrazida acidului izonicotinic ar acționa în formă chelatizată. Deoarece reacția aminelor față de același ion metalic depinde și de natura anionului care poate favoriza sau defavoriza adiția, în cercetările noastre din ultimul timp ne-am ocupat cu studiul combinațiilor complexe ale hidrazidei acidului izonicotinic.

În lucrări anterioare (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) am arătat că hidrazida acidului izonicotinic formează cu unii ioni ai metalelor tranziționale, în prezența unui exces de tiocianat de amoniu sau benzoat de sodiu, tiocianații sau benzoații izonicotinhidrazido-metalici respectivi, complecși de tipul:

$[Me(H.I.N.)_n]X_m$ unde: $Me = Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}$ iar $X = SCN^-, C_6H_5COO^-$, iar n și m = 1–2.

Urmărind influența naturii anionului asupra adiției H.I.N. la diferiți ioni metalici, în lucrarea de față comunicăm rezultatele noastre privitoare la selenocianații metalici ai hidrazidei acidului izonicotinic, nedescriși încă în literatură.

Am sintetizat și analizat două tipuri de selenocianați izonicotinhidrazidometalitici și anume :

$[Me(H.I.N.)]$ SeCN sau $[Me(H.I.N.)SeCN]$ unde: $Me = Cu^{2+}, Cd^{2+}$ și:
$[Me(H.I.N.)_2]$ SeCN sau $[Me(H.I.N.)_2SeCN]$ unde : $Me = Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}$

Combinațiile complexe obținute sînt substanțe microcristaline sau amorfe, incolor cel de cadmiu, verde cel de cupru, roșu-cărămiziu cel de cobalt, roșu-brun cel de fier și albastru-deschis cel de nichel.

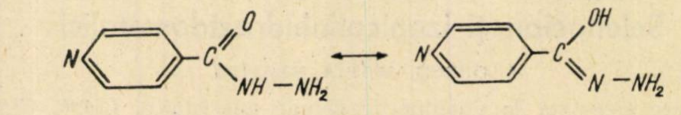
Comparativ cu tiocianații izonicotinhidrazido-metalici (4, 6) sintetizați de noi, la selenocianați se observă o ușoară intensificare a culorii. Sînt greu solubili în apă, alcool, eter, cloroform, acetonă și piridină. Solubilitatea lor în apă la rece crește în seria Cu, Cd, Ni, Fe, Co de la stînga la dreapta. Se dizolvă în acid clorhidric, acid sulfuric și acid azotic cu separarea de

seleniu elementar. În hidroxid de sodiu sînt puțin solubili. Se dizolvă în amoniac cu slabă opalescență în cazul complexului de cobalt și nichel.

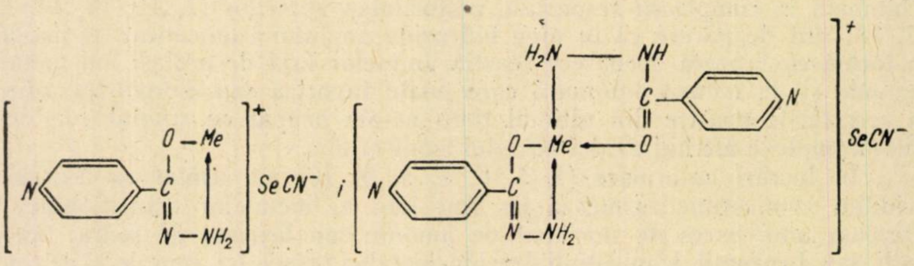
Sînt ușor solubili în cianură de potasiu.

În mediu de formare sînt stabili, în aer cu timpul se descompun ușor, intensificîndu-și culoarea. La încălzire se descompun la temperaturi variabile așa cum rezultă din termogramele respective.

Deoarece hidrazida acidului izonicotinic poate reacționa sub două forme tautomere, ambele permițînd formarea unui ciclu pentaatomic cu ionii metalici, în analogie cu tiocianații izonicotinhidrazido-metalici și ceilalți complecși ai H.I.N. sintetizați de noi (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), precum și a



lucrărilor lui Sorkin și colab. (15), Foye și Duval (3), Ishidate, Sakaguchi, Taguchi Kanao (11) privitoare la complecșii H.I.N. cu sulfații sau azotații unor metale tranziționale, presupunem că selenocianații metalici ai hidrazidei acidului izonicotinic sintetizați de noi ar putea fi formulați în felul următor :



Unde $Me = Cu^{2+}, Cd^{2+}$ $Me = Fe^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}$

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. $[Cu (C_6H_7ON_3)] SeCN$

0,95 g acetat de cupru (0,005 moli) se dizolvă în 10 ml apă distilată și se tratează, sub agitare, cu 10 ml soluție care conține 1,4 g H.I.N. și 0,8—1 g selenocianat de potasiu (KSeCN). Precipitatul format se filtrează printr-o pîlnie Büchner, se spală de cîteva ori cu apă distilată, cu alcool și eter și se usucă la vid.

Analiză :	Calculat	Cu 20,77	Se 25,80	N 17,92
	Găsit	Cu 20,74	Se 25,50	N 17,55.

Pulbere microcristalină verde, foarte greu solubilă în apă, alcool, eter, cloroform și acetonă, solubilă în amoniac la cald cînd depune un precipitat negru ; la cald se dizolvă în piridină. Foarte ușor solubilă în cianură de potasiu. La încălzire termograma arată o descompunere destul de lentă între 50 și 400° ; între 400 și 460° descompunerea este mult mai accentuată, iar peste 460° greutatea se menține constantă, întregul complex fiind transformat în CuO. Reziduul cîntărește 28,8 mg și constă din CuO = 21,16% CuO. Din substanța luată în lucru (108,7 mg) se calculează 20,77 Cu. Eroarea determinării termogravimetrice este de + 1,8%.

II. $[Cd(C_6H_7ON_3)] SeCN$

1,33 g Cd $(CH_3COO)_2 . 2H_2O$ (0,005 moli) se dizolvă în 10 ml apă distilată și se tratează sub agitare cu 20 ml soluție care conține 1,4 g H.I.N. și 1,6 selenocianat de potasiu.

Precipitatul alb amorf format se dizolvă prin încălzire la fierbere și se răcește cînd precipitatul devine cristalin. Cristalele formate se filtrează și se usucă la trompă.

Analiză : Calculat	Cd	30,90	Se 22,27	N 15,44
Găsit	Cd	30,39	Se 22,62	N 15,35.

Microcristale incolore, greu solubile în apă, alcool, eter, cloroform, acetonă și piridină. Solubile în amoniac la cald, în acid clorhidric, sulfuric și azotic cu separare de seleniu. Ușor solubile în cianură de potasiu. Solubilitatea în apă este de $1,79 . 10^{-3}$ mol/l, iar produsul de solubilitate $3,20 . 10^{-6}$ mol/l. La aer cu timpul se închide la culoare.

III. $[Fe (C_6H_7ON_3)_2]$ SeCN

3,40 g Fe $(NO_3)_2$ $9H_2O$ (0,01, moli) se dizolvă în 15 ml apă și se tratează agitînd cu 15 ml soluție care conține 1,4 g H.I.N. și 1,6 g selenocianat de potasiu.

Se obține un precipitat roșcat-brun, care se filtrează printr-o pîlnie Büchner, se spală și se usucă în modul descris la experiența I.

Analiză : Calculat	Fe 12,83	Se 18,15	N 13,41
Găsit	Fe 12,25	Se 18,58	N 12,87.

Pulbere roșie-brună, greu solubilă în apă, greu solubilă în alcool, eter, cloroform, acetonă, solubilă în amoniac și hidroxid de sodiu. În acid clorhidric, sulfuric și azotic se dizolvă cu separare de seleniu. Ușor solubilă în cianură de potasiu. Stabilă la aer.

IV. $[Co (C_6H_7ON_3)_2$ SeCN . $2H_2O$

2,60 g $CoCl_2 . 6H_2O$ (0,01 moli) se dizolvă în 10 ml apă distilată și se tratează sub agitare cu 10 ml soluție, care conține 1,4 g H.I.N. și 1,6 g selenocianat de potasiu. Precipitatul format se filtrează printr-o pîlnie Büchner se spală și se usucă în felul descris la experiența I. ,

Analiză : Calculat :	Co 12,43	Se 16,65	N 20,68
Găsit :	Co 11,92	Se 16,74	N 20,21

Microcristale roșii-cărămizii, greu solubile în apă, alcool, eter, cloroform, acetonă, solubile în acid clorhidric, sulfuric și azotic cu separare de seleniu, iar în amoniac cu slabă opalescență. Ușor solubil în cianură de potasiu.

Solubilitatea în apă $1,04 . 10^{-2}$ moli/l, iar produsul de solubilitate $1,08 . 10^{-4}$ moli/l. La încălzire complexul pierde cele două molecule de apă la 100°, după care termograma arată o descompunere continuă pînă la 550°, cînd întregul complex este transformat în oxid de cobalt (II). Reziduul cîntărește 40,1 mg și este format din CoO = 12,29% Co.

Din substanța luată în lucru (256,9 mg) se calculează CoO = 12,43% Co. Eroarea determinării termogravimetrice este de —1,23%.

V. $[Ni(C_6H_7ON_3)_2]$ SeCN

Se prepară în același mod ca la experiența a IV-a, înlocuind $CoCl_2 . 6H_2O$(2,6 g) cu $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (cu 2,90 g).

Analiză : Calculat :	Ni 13,41	Se 18,03	N 22,39
Găsit :	Ni 12,92	Se 18,76	N 21,87.

Pulbere albastră-deschis, greu solubilă în apă, alcool, eter, cloroform și acetonă, se dizolvă la cald în acid clorhidric, sulfuric și azotic cu separare de seleniu. Solubilă în amoniac, cu slabă opalescență.

Solubilitatea în apă este de $2,38 . 10^{-3}$ moli/l. iar produsul de solubilitate $5,66 . 10^{-6}$ moli/l.

La încălzire termograma indică o descompunere pînă la 610°, cînd întregul complex se transformă în oxid de nichel (II).

Reziduul cîntăreşte 44,3 mg şi este format din NiO = 13,45% Ni.

Din substanţa luată în lucru (258,7 mg) se calculează NiO = 13,41% Ni.

Eroarea determinării termogravimetrice este de + 0,36%.

Analiza ionilor metalici din complecşii descrişi s-a făcut astfel: Cu^{2+} s-a dozat sub formă de CuO şi $[CuPy_2(SCN)_2]$, Cd^{2+} sub formă de fosfat, Co^{2+} sub formă de sulfat, Ni^{2+} sub formă de oxid şi sub formă de dimetilglioximă de nichel, Fe^{2+} sub formă de oxid. Seleniul s-a dozat gravimetric sub formă de element, prin descompunerea complecşilor cu acid clorhidric concentrat, iar azotul prin microcombustie după Pregl.

Selenocianatul de potasiu a fost preparat din cianură de potasiu şi seleniu (19).

BIBLIOGRAFIE

1. AKYAMA T., FUJITA, FUJIVARA M. — *Bull. signalitique*, 1957, nr. 1, vol. 18, p. 4 209.
2. DEYSSON G., ROELEN A. — *Ann. farm. franç.*, 1961, vol. 19, nr. 5, p. 317.
3. FOYE W. DUVAL R. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1958, nr. 47. p. 285.
4. GRECU I., CUREA E. — *Stud. Cercet. chim., Cluj*, 1962, vol. 13, nr. 1, p. 29.
5. GRECU I., CUREA E., NEAMŢU M. — *Stud. Cercet. chim. (Cluj)*, în curs de apariţie.
6. GRECU I., CUREA E. — *Stud. Cercet., chim. (Cluj)*, 1960, vol. 11, nr. 2, p. 268 şi 273.
7. GRECU I., CUREA E. — *Stud. Cercet. chim. (Cluj)*, 1961, vol. 12, p. 2.
8. GRECU I., CUREA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 7, p. 503.
9. GRECU I., NEAMŢU M. — *Farmacia (Buc.)* (în curs de apariţie).
10. GRECU I., CUREA E. — (Bucureşti) (în curs de apariţie).
11. ISHIDATE M., SACAGUCHI T., KATAGUCHI, KANAO S. — *Anal. Chim.* Acta (Amsterdam), 1960, vol. 22, p. 452.
12. NEUZIL E., SEGONNE G. — *C.A.* 50, 1957, 9 200 f.
13. MAHFR J .F., SPEYER J. F., LEVIN M. — *Amer. rev. tuberc.*, 1957, nr. 75, p. 517.
14. RUBBO S., EDGAR J., CYMERMAN-CRAIG J., VANGHAN G. N., WILLIS D. — *Nature*, 1956, nr. 177, p. 148.
15. SCRKIN E., ROTH W., ERLENMEYER H. — *Helv. chim. acta*, 1952, vol. 35, p. 1 736.
16. SEGONE J. — *C.A.*, 1957, vol. 51, p. 138 637.
17. SAKURAGI T., KULMMERAU F. A. — *Arch. biochem. biophys U.S.A.*, 1959, nr. 82, p. 89.
18. BALOC TRAN — *Ann. pharm. franç.*, 1961, vol. 19, nr. 5, p. 317.
19. SCHIELLERUP TYCHO — *Ann. chim.* 1959, nr. 109, p. 125.

Intrat în redacţie la 17 septembrie 1963.

Indicele de clasificare: 615.779.93 INH

FARMACIA
vol. XIII, nr. 4, anul 1965

Contribuţii la identificarea plantelor medicinale din raionul Gura Humorului

O. BOJOR, MARIA RETEZEANU

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Continuînd lucrările de explorare a florei medicinale din ţara noastră, în cursul anului 1962, am încheiat lucrările de cartografiere a plantelor medicinale din Raionul Gura Humorului, Regiunea Suceava.

În această lucrare, vom prezenta, pe scurt, observaţiile noastre cu privire la datele culese din teren în legătură cu răspîndirea plantelor medicinale din raionul cercetat. Totodată, vom prezenta evaluările cantitative şi calitative făcute asupra materiei prime vegetale cu aplicaţie în terapeutică, unele denumiri populare locale, precum şi utilizarea unor plante în medicina populară.

Tehnica de lucru în teren, sistematizarea materialului, evaluările cantitative referitoare la posibilităţile de valorificare raţională a materiei prime şi reprezentarea grafică a speciilor pe schiţa geografică au fost făcute potrivit metodei elaborate de noi în lucrările similare din trecut (3).

CONSIDERAŢII GENERALE ASUPRA TERITORIULUI CERCETAT

În studiul nostru, am urmat, în linii mari, după cum rezultă din schiţa numărul 1, unitatea administrativă raională Gura Humorului.

Cea mai mare parte a teritoriului cercetat (cca. 2/3) este deluroasă şi muntoasă, cu înălţimi între 500 şi 1 200 m altitudine, iar treimea nord-estică cuprinde suprafeţe cu dealuri mai domoale, sub 400 m altitudine. Această ultimă parte a raionului este cultivată cu cereale şi deci prezintă o floră medicinală mai săracă spre deosebire de celelalte 2/3 care sînt acoperite cu păduri bogate de foioase şi răşinoase, cu numeroase păşuni, fîneţe, poieni, luminişuri, tăieturi şi plantaţii forestiere.

Regimul hidrografic, în cea mai mare parte a raionului, este repartizat proporţional, fiind, în general, format din pîrîiaşe de munte sau văi scurte, cu apă puţină, alimentate periodic de izvoare sau de ploile foarte frecvente în această parte a ţării. Valea cea mai importantă care împarte raionul în aproape două părţi egale este Moldova, care adună apele văii Humorului şi văii Suha ce coboară din părţile muntoase ale teritoriului cercetat. Spre nord, raionul este străbătut de pîraiele Solca şi Solcuţa, iar spre nord-est de valea Soloneţului.

Subsolul părţii vestice a raionului Gura Humorului este constituit din formaţiunile flişului carpatic, iar în partea estică sînt prezentate depozitele miocene subcarpatice. În general, zona flişului este reprezentată de la vest la est prin unităţile: est-internă, mediointernă şi mediomarginală (2, 5, 6).

Flora medicinală a raionului este bogată şi variată în toată porţiunea sudică şi nord-vestică a teritoriului cercetat, unde, după cum rezultă din partea specială a lucrării şi din schiţa 1, sînt semnalate importante localităţi de plante medicinale

caracteristice stațiunilor respective. Numeroase căi de acces permit organizarea recoltărilor de plante medicinale specifice fiecărui anotimp și pot aduce importante beneficii de ordin economic. Pentru asigurarea unei valorificări raționale a acestor bogății naturale este însă necesar să se acorde toată atenția ocrotirii florei spontane.

Ținînd seama de precipitațiile abundente din această regiune a țării, considerăm necesară amenajarea unor uscătorii sistematice la centrele de recoltare și condiționare a plantelor medicinale aceasta în vederea asigurării unei materii prime de calitate superioară.

RĂSPÎNDIREA PLANTELOR MEDICINALE ÎN RAIONUL CERCETAT

Studiile noastre pe teren ne-au dat posibilitatea să identificăm prezența a peste 95 de specii de plante medicinale aparținînd celor 76 de genuri cuprinse în 42 de familii. Răspîndirea celor mai frecvente specii, precum și evaluările aproximative a materiei prime ce se pot obține anual sînt redate grafic în schița nr. 1. Speciile caracteristice regiunii cercetate și de la care se pot obține cantități importante de droguri vegetale sînt cuprinse în tabelul I, care reprezintă și centralizarea evaluărilor cantitative pentru cele mai importante specii medicinale din cadrul raionului cercetat.

Tabelul I

Denumirea speciei	Organul de plantă la care s-a efectuat evaluarea	1/2t	1 t	2 t	5 t	10 t	20 t	50 t	60 t
Equisetum arvense L.	*Herba*	▒	▒	▒	▒				
Dryopteris filix mas (L.) Schott	*Rhizoma*			▒			▒		
Juniperus communis L.	*Fructus*				▒	▒	▒		
Urtica dioica L.	*Folium*			▒		▒	▒		
Viscum album L.	*Stipites cum folium*	▒			▒	▒			
Hypericum perforatum L.	*Herba*	▒	▒	▒					
Rubus idaeus L.	*Folium*		▒		▒		▒		▒
Rubus plicatus Whe. et Nees et species variae	*Folium*				▒			▒	▒
Rosa canina, L., *R. dumalis* Bechst. et *R. dumetorum* Thuill.	*Fructus*			▒					
Rhamnus frangula L.	*Cortex*	▒							
Carum carvi L.	*Fructus*			▒					
Primula officinalis (L.) Hill	*Radix*			▒					
Vaccinium myrtillus L.	*Folium*			▒					
Atropa belladonna L.	*Radix*		▒	▒					
Thymus sp.	*Herba*					▒			
Asperula odorata L.	*Herba*				▒				
Sambucus nigra L.	*Flores*	▒		▒					
Colchicum autumnale L.	*Semen*		▒	▒	▒				

Observație: spațiile hașurate reprezintă cantitatea de materie primă uscată evaluată în tone.

În afară de speciile semnalate în tabelul I, pe întreg cuprinsul raionului, în stațiunile caracteristice și localitățile figurate în schița nr. 1, semnalăm posibilitatea valorificării și a următoarelor specii : *Corylus avellana L.*, *Betula verrucosa* Ehrh.

şi *Juglans regia* L. de la care se pot recolta peste 50 de tone materie primă ; *Fragaria vesca* L. (35 t) ; *Potentilla anserina* L. (10 t) ; *Trifolium repens* L. (peste 20 t flori) ; *Pulmonaria officinalis* L. şi *P. montana Lej.* ssp. molissima (Kern.) Nym. (5 t) ; *Mentha aquatica* L. şi *Mentha longifolia* (L.) Nath. (12 t) ; de la speciile *Plantago lanceolata L., P. major L.* şi *P. media L.* (peste 15 t) ; *Sambucus ebulus L.* (cca. 4 t de rădăcini) ; *Bellis perrenis L.* (7 t flori) ; *Tussilago farfara L.* (peste 50 t) ; *Petasites hybridus* (L.) G. M. Sch. (peste 30 t de rădăcini) ; *Arctium lappa* L. (4,5 t) ; *Cichorium intybus* L (7 t) şi *Taraxacum officinale* Veb (6, 5 t).

Pe lîngă aceste specii, se mai pot valorifica unele cantităţi cuprinse între 500 şi 2 000 kg materie primă uscată de la speciile următoare : *Usnea barbata* (L) Hoffm., care parazitează în special în pădurile de conifere din Muntele Ostra ; *Licopodium clavatum* L., frecvent în împrejurimile Frasinului, Văii Negrileasa şi spre Clădita Mare ; *Humulus lupulus L.* sporadic pe izvoarele şi văile din porţiunile mai joase ale raionului şi în pădurile Ilişeşti — Ciprian Porumbescu ; *Rumex alpinus L.*, în special în poienile Muntelui Ostra ; *Asarum europaeum L.*, şi *Viola odorata L.* în pădurile Ilişeşti, Păltinoasa, Solca etc. ; *Viola tricolor L.*, la Poiana Micului, Mînăstirea Humorului, Dobrin, Bodea, Botoşana şi Pădurea Caşvanilor ; *Potentilla erecta* (L.) Hampe, în apropierea Mînăstirii Humorului, Poiana Micului, Frasin, Ciprian Porumbescu ; *Filipendula hexapetala* Gilib. şi *Alchemilla glaberrima* Schm., în special în locurile umede dinspre Solca, Solcuţa, Bucovăţ, Poiana Micului etc. Specia *Ononis hircina* Jacq. este răspîndită în luncile de la Poiana Micului, ale pîrîului Solca, Strigoaia şi Stulpicani, spre Runcul lui Tochin. Florile de salcîm pot fi valorificate de pe arborii răspîndiţi între Solca şi Poieni, Botoşana, Lucăceşti, Gura Humorului şi Mînăstirea Humorului, Stroieşti, Ilişeşti şi în special în raza comunei Ciprian Porumbescu. *Genista tinctoria L.* şi alte specii ale acestui gen sînt răspîndite în poienile pădurilor Ilişeşti, Strigoaia, Cantonul Bucovăţ, Păltinoasa, precum şi la sud de Capul Cîmpului, Stulpicani etc. Florile de tei (în special de la *Tilia cordata* Mill) se pot recolta de la Solca, între Pleşa şi Poiana Micului, Mînăstirea Humorului şi mai puţin de la Botoşana spre Comăneşti. *Geranium robertianum L.* este mai frecvent în următoarele puncte : Piatra Pinului, între Bucovăţ şi Păltinoasa, Pădurea Ilieşeşti, Gura Humorului şi Stulpicani, iar *Eryngium campestre* L. la Botoşana, Mînăstirea Humorului, în special pe Pîrîul Roşu, în lunca Văii Humorului, în comuna Ciprian Porumbescu, Ilişeşti etc. *Echium vulgare L.* este răspîndit în mai multe puncte, dintre care cităm : Solca, Solcuţa, Poieni, Botoşana, Cacica, Păltinoasa, Poiana Micului etc. *Symphytum officinale* L. este mai frecvent între Solca şi Arbore, Pîrîul Caşvana Cacica-Zamca, Pleşa, Valea Humorului, Capul Cîmpului şi între Gropi şi Stroeşti. *Gentiana asclepiadea* L. şi *Gentaurium umbellatum* Gilib. sînt mai puţin răspîndite cantitativ, dar prezente la Solcuţa, Vîrful Dobrin, Capul Cîmpului, Cacica, Pădurea Caşvanilor, Negrileasa şi spre Clădita Mare. *Carlina acaulis* L. creşte în fîneţele de pe Valea Humorului între Pleşa şi Poiana Micului, la Frasin, Negrileasa, pe Valea Suha, Stulpicani, iar *Veratrum album* L. la Poiana Micului, Mînăstirea Humorului — dealul Bodea şi sporadic spre Ciprian Porumbescu. Celelalte specii medicinale sînt mai puţin răspîndite în Raionul Gura Humorului şi nu prezintă importanţă economică. Datele în legătură cu răspîndirea acestor specii au fost redate în unele lucrări anterioare (1, 4, 7).

CERCETĂRI PRIVIND CALITATEA UNOR SPECII MEDICINALE

În urma analizelor efectuate în cadrul laboratoarelor Secţiei de cercetare şi control al produselor vegetale din Institutul pentru Control de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice pe probele ridicate în 1962 din raionul cercetat, am stabilit unele date cu privire la conţinutul în principii active la cinci specii răspîndite în diferite puncte ale raionului. Rezultatele analizelor chimice sînt redate în tabelul II.

Din datele cuprinse în acest tabel, rezultă că produsul *Cortex Frangulae* din Valea Largă şi din Poieni este foarte bogat în oximetilantrachinone şi reprezintă valoarea maximă atinsă pînă în prezent de la diferite probe ridicate din ţara noastră. La fel considerăm foarte bun rezultatul obţinut la proba de *Folium belladonnae* de la Stulpicani şi rădăcina de *Belladonnae* de la Piatra Pinului. De la aceste plante am luat seminţe care vor fi semănate şi urmărite în staţiunea experimentală a Institutului.

Pe lîngă aceste probe, ridicate de pe teren, au mai fost luate numeroase probe de frunze de la speciile *Abies alba, Picea excelsa* şi *Juniperus communis,* în

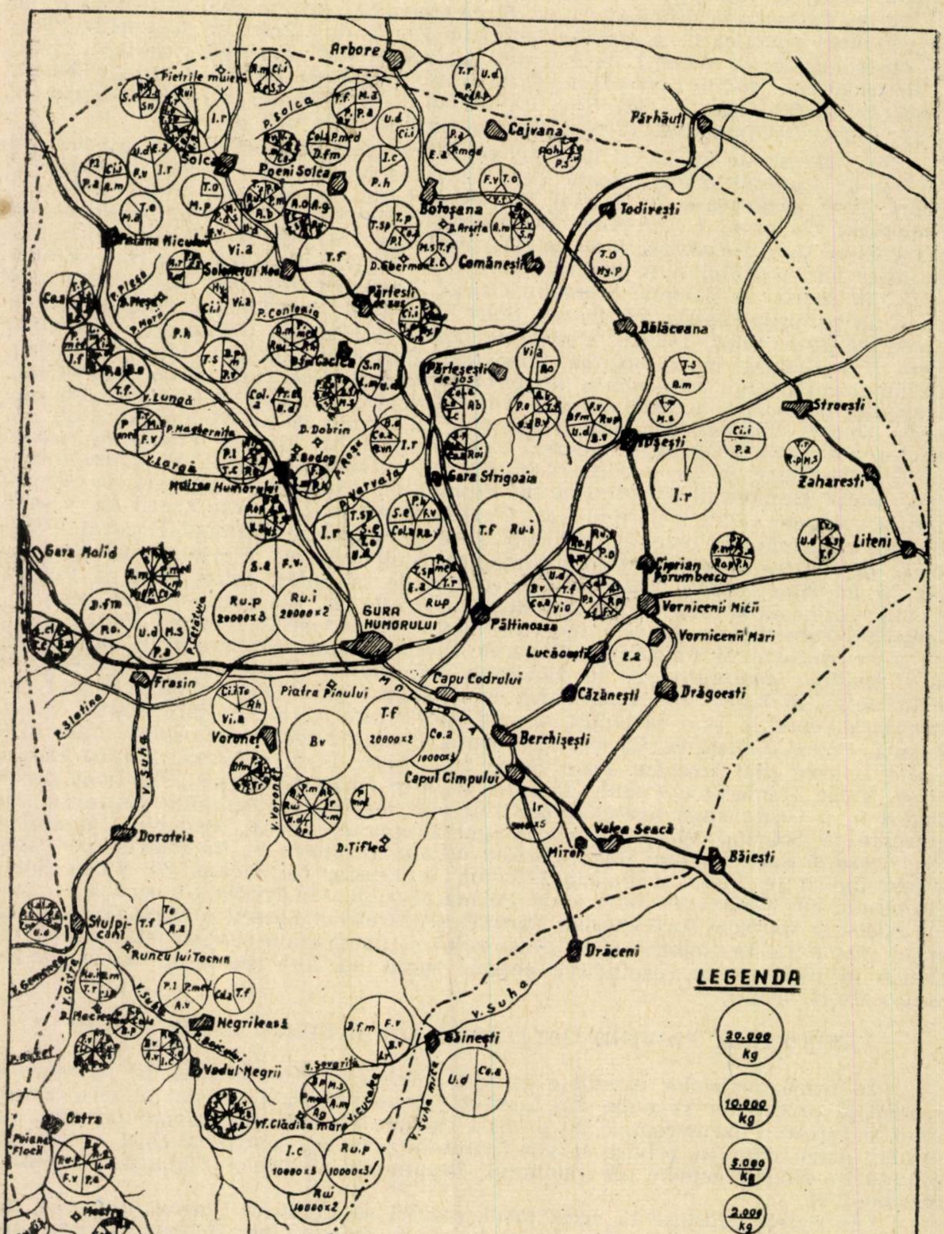

Arbore
Pârhăuţi
Cajvana
Solca
Poeni Solca
Todireşti
Botoşana
Comăneşti
Bălăceana
Cacica
Stroeşti
Zaharesti
Liteni
Gara Strigoaia
Gara Molid
GURA HUMORULUI
Păltinoasa
Ciprian Porumbescu
Vornicenii Mici
Vornicenii Mari
Frasin
Capu Codrului
Căzăneşti
Drăgoesti
Piatra Pinului
Voroneţ
Berchişeşti
Capul Cîmpului
Valea Seacă
Băieşti
Miron
D. Ţiflea
Doroteia
Negrileasă
Vadul Negrii
Drăceni
Ostra
LEGENDA
20.000 kg
10.000 kg
5.000 kg
2.000 kg
1.000 kg
500 kg

Fig. 1

Explicația prescurtărilor din schița nr. 1.

A.e. = *Asarum europaeum*, A.r. = *Armoracia rustica*; A.a. = *Alchemilla mollis*; A.g. = *Alchemilla glaberrima*; A.v. = *Alchemilla vulgaris*; Ag.e. = *Agrimonia eupatoria*; A.h. = *Aesculus hypocastanum*; A.b. = *Atropa belladonna*; A.o. = *Asperula odorata*; A.m. = *Achillea sp.*; Ar.a. = *Artemisia absinthium*; L.m. = *Arctium lappa* (Lappa major); B.v. = *Betula verrucosa*; B.o. = *Betonica officinalis*; B.t. = *Bidens tripartitus*; B.p. *Bellis perrenis*; Co.a. = *Corylus avellana*; Cr.m. = *Crataegus monogyna*; C.ca. = *Carum carvi*; Co.ar. = *Convolvulus arvensis*; Pr.a. = *Cerasus avium*; C.a. = *Carlina acaulis*; Ci.i. = *Cichorium intybus*; Col.a. = *Colchicum autumnale*; D.f.m. = *Dryopteris filix mas*; D.g. = *Digitalis grandiflora*; E.a. = *Equisetum arvense*; E.c. = *Eryngium campestre*; E.v. = *Echium vulgare*; F.v. = *Fragaria vesca*; F.u. = *Filipendula ulmaria*; F.h. = *Filipendula hexapetala*; F.e. = *Fraxinus excelsior*; G.U. = *Geum urbanum*; G.t. = *Genista tinctoria*; G.r. = *Geranium robertianum*; H.l. = *Humulus lupulus*; Hy.p. = *Hypericum perforatum*; J.c. = *Juniperus communis*; J.r. = *Juglans regia*; L.cl. = *Lycopodium clavatum*; L.c. = *Leonurus cardica*; M.n. = *Malva neglecta*; M.a. = *Mentha aquatica*; M.s. = *Mentha longifolia*; O.h. = *Ononis hircina*; P.s. = *Pinus silvestris*; P.n. = *Populus nigra*; P.av. = *Polygonum aviculare*; Po.h. = *polygonum hydropiper*; P.e. = *Potentila erecta*; P.a. = *Potentilla anserina*; Pr.el. = *Primula elatior*; Pr. of. = *Primula officinalis*; P.of. = *Pulmonaria officinalis*; P.mo. = *Pulmonaria montana*; P.l. = *Plantago lanceolata*; P.m. = *Plantago major*; P.med. = *Plantago media*; P.h. = *Petasites hybridus*; R.a. = *Rumex alpinus*; Ru.i. = *Rubus idaeus*; Ru.p. = *Rubus plicatus*; R.sp. = *Rosa sp.*; Ro.p. = *Robinia pseudacacia*; R.f. = *Rhamnus frangula*; S.of. = *Saponaria officinalis*; Sy.of. = *Symphytum officinale*; S.e. = *Sambucus ebulus*; S.n. = *Sambucus nigra*; T.r. = *Trifolium repens*; T.c. = *Tilia cordata*; T.sp. = *Thymus sp.*; T.f. = *Tussilago farfara*; T.o. = *Taraxacum officinale*; U.b. = *Usnea barbata (U. florida)* et *U.longissima*; U.d. = *Urtica dioica*; Vi.a. = *Viscum album*; V.o. = *Viola odorata*; V.t. = *Viola tricolor*; V.m. = *Vaccinium myrtillus*; V.a. = *Veratrum album.*

vederea determinării variabilității acidului ascorbic, în funcție de altitudine și expoziție. În general, acidul ascorbic, în aceste probe, a variat între limitele 140 și 530 mg la 100 g. Rezultatele amănunțite ale acestui studiu vor forma obiectul altei lucrări.

Tabelul II

Denumirea	Locul recoltării	Data	Conținutul (%) în principii active	Observații
Radix Tormentillae	Găinești	24 08	12,9	Tanin
Folium Belladonnae	Stulpicani-D-Măcieș	8 09	0,66	Alcaloizi totali, exprimați în hiosciamină
„ „	Piatra Pinului	24 06	0,30	
„ „	Strigoaia	15 10	0,23	
„ „	Poiana Micului	23 06	0,27	
Radix „	Strigoaia	8 10	0,49	
„ „	Piatra Pinului	24 06	0,59	
„ „	Poiana Micului	23 06	0,37	
„ „	Capul Cîmpului	24 06	0,37	
Cortex Frangulae	Valea Largă	26 08	3,67	Oximetilantrachinone
„ „	Valea Seacă	8 09	2,52	
„ „	Poieni	24 09	3,30	
„ „	Ilișești	8 10	2,71	
Fructus Cynosbati	Strigoaia	28 09	0,52	Acid ascorbic
„ „	Cacica	28 09	0,69	
„ „	Solca, Pietrele Muierii (1 050 m)	28 09	0,85	
„ „	Poieni	28 09	0,85	

CULEGERI DE DATE DIN MEDICINA TRADIŢIONALĂ ŞI DENUMIRI POPULARE LOCALE

Cu prilejul deplasărilor efectuate pe teren pentru lucrările de identificare a florei medicinale spontane, am notat şi o serie de plante utilizate de către localnici în tratamentul empiric al unor afecţiuni. Redăm aceste date orientative pe care am încercat să le clasificăm în funcţie de domeniul de aplicare la care se referă.

Plante întrebuinţate in afecţiunile cardiovasculare

Tonicardiace : frunzele de *Plantago lanceolata*, sub formă de decoct ; florile de *Arnica montana*, sub formă de tinctură.

Vasodilatatoare : părţile aeriene ale speciei *Polygonum aviculare*, sub formă de decoct ;

Plantele utilizate în afecţiunile aparatului urinar

Părţile aeriene ale speciei *Equisetum arvense*, sub formă de decoct în afecţiuni renale şi ale căilor urinare. Pseudobacele de *Juniperus communis*, sub formă de infuzie în afecţiuni renale, precum şi în boala reumatismală.

Plante folosite în afecţiunile căilor respiratorii şi pulmonare

Atît în raionul studiat de noi, cît şi în toată Bucovina se utilizează în laringite, bronşite şi în tuberculoza pulmonară un sirop preparat din mugurii sau conurile tinere de *Abies alba* şi *Picea excelsa*. În bronşite, în special la copii, se utilizează siropul de *Allium cepa*.

Plantele întrebuinţate în unele afecţiuni ale aparatului digestiv

În anorexie : rădăcina de *Gentiana asclepiadea*, sub formă de infuzie sau extract hidroalcoolic ; părţile aeriene ale speciei *Polygonum aviculare*, sub formă de decoct, în afecţiuni stomacale de natură diferită ; decoctul de frunze de *Plantago sp.*, în acelaşi scop ; decoctul de rădăcină de *Laserpitium latifolium*, atît în afecţiuni stomacale, cît şi în diskinezii biliare.

Frunzele de *Vinca minor* sînt utilizate ca laxativ şi purgativ sub formă de infuzie.

Antihelmintice : *Tanacetum vulgare*, sub formă de infuzie.

Plante utilizate ca sedative, calmante, analgezice, în boala reumatismală şi în afecţiuni ale sistemului nervos

Amenţii de *Salix sp.*, sub formă de infuzie, în special în nevralgii faciale ; rizomul proaspăt de *Bryonia alba* sau *B. dioica* sub formă de comprese, precum şi părţile aeriene ale plantei *Urtica urens* în boala reumatismală.

Plante cu acţiune locală folosite ca antiinflamatoare sau cicatrizante

Florile de *Cichorium intybus* macerate în untdelemn ; capitulele florale de *Tanacetum vulgare* sub formă de infuzie, extern, în special în furunculoză ; infuzia de rădăcină de *Potentilla tormentilla* ca antihemoragic, frunzele de *Sambucus ebulus*, sub formă de decoct ; extern, în contuzii şi luxaţii, unguentul preparat cu seu din rădăcină proaspătă de *Symphytum officinale* în contuzii sau în inflamaţiile provocate de fracturi.

Denumiri populare locale: *Carum carvi* = secărică ; *Symphoricarpus racemosus* = mărgăritar ; *Colchicum autumnale* = ceapa ciorii ; *Rosa sp.* = cacadîr ; *Ononis sp.* = sudoarea calului ; *Polypodium vulgare* = iarbă dulce ; *Ranunculus acer* = leuşteanul broaştei ; *Bellis perenis* = bumbişor ; *Vinca sp.* = brebănoc ; *Equisetum arvense* = barba ursului sau bărburaş (Botoşana) ; *Dryopteris filix mas* = coada fetii ; *Crataegus sp.* = măcieş ; *Rhamnus frangula* = lemnul cîinelui ; *Melampyrum biharense* = Constantin şi Elena ; *Gentiana asclepiadea* = luminărică ; *Rosa sp.* = trandafir de pădure sălbatec (Ilişeşti) ; *Rheum sp.* (cultivat prin grădini) = rubarbăr ; *Mentha silvestris* = minta calului ; *Scabiosa sp.* = pelinıţă ; *Juniperus communis* = jenupăr = chilichini.

CONCLUZII

Din prezentarea datelor acestei lucrări, rezultă că flora medicinală a teritoriului cercetat este foarte bogată şi variată, fapt care se reflectă în cantităţile mari de materie primă vegetală semnalate.

Conţinutul în principii active ale unor specii medicinale, cum sînt *Atropa belladonna* şi *Rhamnus frangula*, s-a dovedit a fi extrem de bogat în principii active în condiţiile anului 1962, atingînd valori maxime faţă de cele obţinute în alte regiuni ale ţării.

Valorificarea raţională a acestor bogăţii naturale va aduce importante beneficii economiei noastre naţionale.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Flora R.P.R., vol. I—VIII.
2. BĂNCILĂ M. — Geologia carpaţilor orientali, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1958.
3. BOJOR O. — Contribuţii la identificarea florei medicinale din Raionul Sibiu, *Farmacia (Buc.)*, 1959, p. 51.
4. BORZA AL. — Conspectus Florae Romaniae Regionumque Affinum, Ed. universităţii, Cluj, 1957.
5. CERNEA GH. — La zone interne du Flysch comprise entre les vallés *An. Com. Geol.*, vol. XXIV—XXV, Bucureşti, 1952.
6. JOJA T. — Structura geologică a Flişului marginal dintre văile Voivodeasa şi Suceviţa, D.d.s. C. Geol. vol. XXXVII (1949—1950) Buc., 1953.
7. PRODAN I. — Flora pentru determinarea şi descrierea plantelor ce cresc în Romînia, Ed. Cartea Romînească, Cluj, 1939.

Indicele de clasificare : 615.32

РЕЗЮМЕ

О. Божор, Мария Ретезяну — К ВОПРОСУ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В РАЙОНЕ ГУРА ХУМОРУЛУЙ

После описания исследованной территории, а также и определения её границ, авторы, в систематическом порядке, перечисляют главные виды лекарственных растений, обнаруженных ими в районе Гура Хуморулуй. Для каждого вида лекарственного растения они устанавливают приблизительное количество сухого сырья, которое может быть собрано в каждой местности.

В последнем разделе работы излагаются результаты, полученные при качественной оценке некоторых лекарственных растений на основании проб, отобранных на местах в целях количественного определения содержащихся в них действенных начал.

В особой главе работы излагается ряд сведений относительно местного использования населением этих лекарственных трав в лечебных целях, и перечисляются их местные названия.

В своих выводах авторы подчеркивают большие количества лекарственных растений, которые могут быть собраны в исследованных ими бассейнах, а также повышенное содержание действенных начал в некоторых из этих лекарственных растений.

RÉSUMÉ

O. Bojor, Maria Retezeanu — CONTRIBUTION À L'IDENTIFICATION DES PLANTES MÉDICINALES DU DISTRICT DE GURA HUMORULUI

Après la description et la delimitation du territoire étudié, les auteurs énumèrent en ordre systématique les principales espèces médicinales identifiées dans le district de Gura Humorului. On indique pour chaque espèce médicinale la quantité approximative de matière première séchée qui peut être récoltée dans chaque localité.

Le travail est complété par un chapitre où sont consignés les résultats obtenus dans l'appréciation qualitative de certaines plantes médicinales dont on a pris des échantillons sur le terrain même, en vue du dosage des principes actifs.

Un autre chapitré spécial du travail est constitué par une série d'extraits de la médecine traditionnelle locale et de dénominations populaires.

Les conclusions auxquelles aboutissent les auteurs font connaitre les quantités massives en plantes médicinales qui peuvent être récoltées des bassins identifiés et la teneur élevée en principes actifs de certaines espèces médicinales.

SUMMARY

O. Bojor, Maria Retezeanu — CONTRIBUTION TO THE IDENTIFICATION OF MEDICINAL HERBS IN THE DISTRICT OF GURA-HUMORULUI

The description and delimitation of the investigated area is followed by an enumeration — in systematic order — of the main medicinal species that were identified in the Gura-Humorului district. The approximate quantity of dry materiel which may be obtained from every site is given for every medicinal species.

One chapter is devoted to the results obtained in the qualitative evaluation of certain medicinal herbs from which field samples could be taken in view of the determination of their active principles.

Another special chapter of the paper contains quotations from the local traditional medicine and popular names.

The high amounts of medicinal herbs that might be cropped in the identified fields and the high content of certain medicinal species in active principles result from the conclusions drawn by the authors.

ZUSAMMENFASSUNG

O. Bojor, Maria Retezeanu — ZUR IDENTIFIQIERUNG DER HEILPFLANZEN IM RAYON GURA HUMORULUI

Nach Beschreibung und Abgrenzung des bearbeiteten Gebietes zählen Verff. in systematischer Ordnung die im Rayon Gura Humorului vorkommenden Heilpflanzenspecies auf. Bei jeder Pflanzengattung wird die ungefähre Menge an trockenem Rohmaterial angegeben, das in jeder einzelnen Ortschaft eingesammelt werden kamm.

Die Arbeit wird ergänzt durch einen Abschnitt, in dem die Ergebnisse der qualitativen Bewertung gewisser Heilpflanzen angegeben werden, denen an Ort und Stele Proben zur Bestimmung der Wirkstoffe entnommen wurden.

Ein weiterer Sonderabschnitt der Arbeit ist einer Auswahl von Sammlungen aus der örtlichen traditionellen Heilkunst und der Aufzählung volkstümlicher Benennungen gewidenet.

Aus den Schlussfolgerungen, zu denen Verff. gelangen, ergeben sich die grossen Mengen an Heilpflanzen, die in den erforschten Gebieten gesammelt werden kônnen und der hohe Gehalt an Wirkstoffen gewisser Heilpflanzengattungen.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 4, anul 1965

Rezistenţa la deformare a supozitoarelor

E. SAVOPOL, IOSEFINA MARINESCU, IULIA VISSARION

Lucrare efectuată la Institutul de stat pentru controlul medicamentului
şi cercetări farmaceutice

Într-o notă anterioară s-au studiat unele condiţii esenţiale pe care trebuie să le îndeplinească un supozitor şi anume: omogenitatea, punctul de topire, timpul de înmuiere şi de topire completă la 37°.

Un alt aspect pe care îl prezintă problema controlului calităţii supozitoarelor este cel al rezistenţei mecanice stabilit, fie în dispozitive de presare (10, 13) şi exprimat, fie ca rezistenţă convenţională, fie ca rezistenţă la deformare la o anumită temperatură de exemplu la 20°.

În practică se întîlnesc supozitoare în a căror compoziţie intră substanţe ce modifică rezistenţa mecanică a untului de cacao, obţinîndu-se uneori, mase moi, greu de aplicat.

Pentru a se evita acest inconvenient, în mod obişnuit se adaugă diferite substanţe cu punct de topire mai ridicat. Compararea între ele a două supozitoare preparate cu şi fără adaosuri implică posibilitatea exprimării rezistenţei mecanice în unităţi standardizate şi precizarea limitelor de abateri admise.

În literatură, se preconizează aparate şi metode de lucru diferite, pentru stabilirea rezistenţei mecanice.

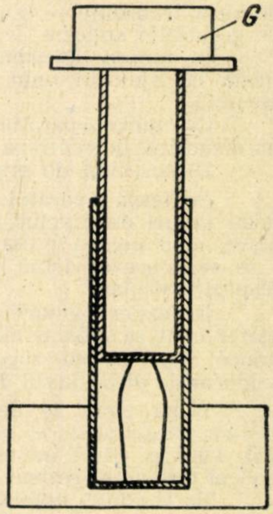


Fig. 1

O metodă practică şi simplă pentru determinarea rezistenţei supozitoarelor la presiune este datorită lui Büchi şi Oesch. (2).

Supozitorul cu o bază perfect plană, al cărui vîrf a fost, de asemenea, tăiat plan se aşază în mijlocul unui cilindru de lemn sau sticlă cu pereţi groşi, avînd diametrul de 2 cm. Pe supozitor se aşază un cilindru masiv din lemn tare, care se adaptează perfect şi care la partea superioară are o placă pe care se pot aşeza greutăţi (fig. 1).

Cilindrul interior ca şi placa trebuie să cîntărească împreună, dacă este posibil, 100 g. Prin aşezarea de greutăţi, de exemplu de 50 sau 100 g, la timpuri determinate (exemplu, la intervale de cîte un minut) se determină sarcina la care supozitorul se deformează.

Sînt valabile numai determinările în care supozitorul nu alunecă lateral, ceea ce poate fi evitat prin secţionarea bazei şi vîrfului supozitorului în planuri perfect paralele.

Rezistenţa mecanică la presiune se exprimă în grame.

A del Pozo şi Cemeli (citat de 12) prezintă un aparat (fig. 2) compus dintr-un trepied de metal avînd la partea inferioară o placă, în centrul căreia se află un mic dispozitiv cu o adîncitură în care se fixează baza supozitorului.

Prin centrul aparatului trece o tijă prevăzută la partea superioară cu un platan pentru plasarea greutăţilor, iar la partea inferioară cu un dispozitiv cu o mică depresiune, în care se fixează vîrful supozitorului (fig. 2).

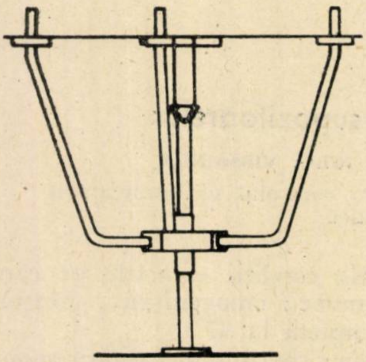


Fig. 2.

Aşezarea greutăţilor pe platan se face progresiv : 100, 250, 500, 1 000, 2 000, 4 000 g, pînă la deformarea supozitorului, la intervale de un minut, pentru fiecare nouă adăugare de greutăţi.

Acest aparat prezintă dezavantajul că greutăţile fiind aşezate deasupra punctului de sprijin, aparatul nu are stabilitate. Pe de altă parte, nu se pretează la determinări la diferite temperaturi.

Un aparat care remediază aceste deficienţe a fost imaginat şi realizat în cadrul institutului. El se compune dintr-un suport de lemn pe care este fixată o cutie închisă de plexiglas, prevăzută cu două orificii prin care se introduce şi se elimină apa venită de la robinet sau de la un termostat. În mijlocul acestei cutii termostate, se află compartimentul de lucru propriu-zis, acoperit şi prevăzut cu piese interşanjabile care permit fixarea supozitoarelor de diferite mărimi în poziţie verticală.

La partea superioară se află dispozitivul de presare, care, printr-un sistem de bare, transmite — asupra supozitorului fixat pe un suport — presiunea exercitată de greutăţile aplicate pe un platan aşezat la partea inferioară a aparatului.

În timpul determinării, temperatura din compartimentul de lucru este verificată cu ajutorul unui termometru care pătrunde printr-un orificiu din capacul acestuia.

Ca anexe aparatul prezintă dispozitive de presare plane şi cu excavaţie şi un dispozitiv de centrare.

Dispozitivul de presare (barele şi platanul) cîntăreşte 150 g.

Se leagă aparatul la sursa de apă sau la un termostat prin intermediul a două tuburi de cauciuc, se fixează supozitorul în centrul compartimentului, sau ca atare, cînd pentru presare se foloseşte dispozitivul cu excavaţie, sau supozitorului i se secţionează vîrful în plan perfect orizontal, cînd pentru presare se foloseşte dispozitivul plan.

În experimentările noastre s-au folosit supozitoare care au fost secţionate astfel încît să aibă o lungime de 2 cm de la bază. Prin manevrarea aparatului se aduce suportul cu supozitor în prelungirea tijei de presare. Acest lucru este asigurat de dispozitivul de centrare.

După circa 20 de minute, cînd supozitorul a luat temperatura prevăzută pentru experimentare, se începe adăugarea de greutăţi în ordinea următoare : 100, 250, 1 000 g, adică inclusiv greutatea dispozitivului de presare (150, 2 000 g). Supozitorul trebuie să reziste.

Se continuă adăugarea de greutăţi începînd din nou cu 100, 250, 500, 1 000 g ; 100, 250, 500 g etc.

Dacă, de exemplu, supozitorul a cedat la greutatea de 3 850 g (100 + 250 + 500 + 1 000 + 100 + 250 + 500 + 1 000) + 150 g greutatea dispozitivului, se reia experienţa şi se adaugă, în acelaşi mod, greutatea iniţială mai puţin ultima pondere (1 000 g) şi se continuă adăugarea începînd iarăşi cu 100, 250, 500 g, pînă ce supozitorul cedează.

Operaţia se mai repetă o dată, această ultimă determinare considerîndu-se valabilă.

Experienţele se execută la temperatura de 20°, în scopul obţinerii de rezultate reproductibile şi comparabile între diferiţi excipienţi.

Din experimentările efectuate cu acest aparat, rezultă următoarele condiţii de lucru şi observaţii :

— supozitoarele asupra cărora urmează să se facă determinările trebuie să fie preparate cel puţin cu 48 de ore înainte de efectuarea determinării, indiferent

de modul de preparare (modelare, presare, turnare) şi menţinute cel puţin 6 ore la temperatura normală ;

— rezultatele obţinute pe supozitoare care conţin principii active lichide încorporate sub formă de pseudoemulsii nu sînt concludente ;

— rezistenţa la presare este influenţată de forma supozitorului, cele cu formă de torpilă fiind mai rezistente. În cazul însă cînd supozitoarele au fost secţionate pentru a avea o lungime de 2 cm de la bază, precum s-a preconizat, rezultatele sînt practic identice celor cilindrice.

Determinarea rezistenţei supozitoarelor ne permite să apreciem calitatea unei mase sau supozitor finit, putînd compara diferite amestecuri propuse pentru rezolvarea unor probleme tehnice.

Aşa, de exemplu, pentru modificarea punctului de fuziune a unui excipient sau pentru a modifica consistenţa unui amestec în vederea obţinerii de produse omogene prin turnare se fac adaosuri de ceară, parafină, acid stearic, uleiuri vegetale etc. ; supozitoarele obţinute trebuie să-şi menţină, atît timpul de înmuiere, cît şi rezistenţa, în cadrul unor limite care să permită aplicarea şi dispersarea supozitorului în intestin.

În cercetarea noastră, s-a aplicat aparatul preconizat la determinarea rezistenţei la presare la 20° a supozitoarelor preparate în laborator din unt de cacao ca atare sau cu diferite adaosuri în proporţii crescînde (2, 4, 6, 8, 10%), a supozitoarelor din industrie, precum şi a unor supozitoare preparate din alţi excipienţi.

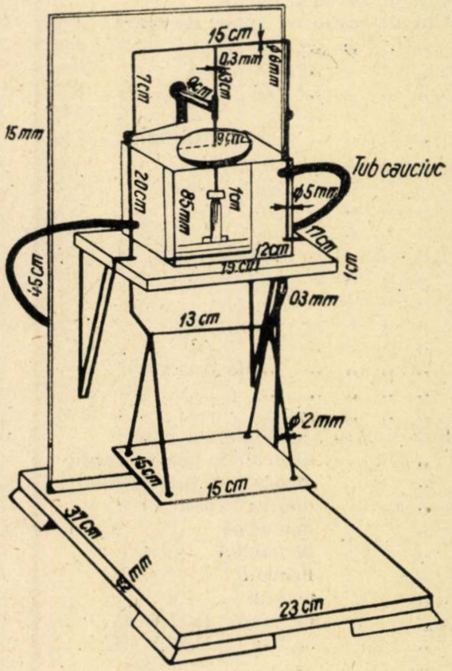


Fig. 1

Rezultatele obţinute sînt consemnate în tabelul I.

Din experimentări, se pot desprinde o serie de concluzii :

— rezistenţa supozitoarelor preparate din unt de cacaco de provenienţă diferită variază între 2 800 şi 4 500 g. Această diferenţă de rezistenţă nu concordă cu timpul de topire sau înmuiere ;

— în general rezistenţa este dependentă de natura adaosului, fiind mai mare la adaos de parafină şi mai ales de acid stearic şi mai mică la adaos de ceară. De asemenea, proporţia de adaosuri influenţează rezistenţa, în funcţie de cantitate ;

— raportul unt de cacao/substanţă insolubilă în supozitor influenţează rezistenţa mecanică, dacă depăşeşte o anumită limită ;

— rezistenţa mecanică a supozitoarelor este mult influenţată de natura ingredientelor, îndeosebi de cele solubile în masă. Acest lucru apare evident în tabelul II ;

— rezistenţa mecanică, limită care permite încă administrarea supozitorului, este pentru supozitoarele cu bază de unt de cacao de minimum 2 000 g. Considerăm că această limită trebuie să fie respectată la supozitoarele preparate de industrie şi să fie inclusă în norma internă.

Într-o altă serie de experienţe s-a urmărit influenţa timpului de conservare asupra rezistenţei. Astfel, supozitoarele de Algocalmin, care au avut în prima lună de la preparare o rezistenţă de 3 000 g, au pre-

Tabelul I

Denumirea produsului	Rezistența (în g) la :	
	Presare cu aparatul propus	Tăiere cu aparat tip Osminina
Unt de cacao U.R.S.S.	2 830	450
Unt de cacao cu adaos de ceară 2%	2 200	248
„ „ „ „ „ „ 4%	3 500	350
„ „ „ „ „ „ 6%	1 240	250
„ „ „ „ „ „ 8%	3 100	350
„ „ „ „ „ „ 10%	2 200	250
„ „ „ „ „ de parafină 2%	2 980	400
„ „ „ „ „ „ 4%	2 500	400
„ „ „ „ „ „ 6%	2 500	400
„ „ „ „ „ „ 8%	3 000	500
„ „ „ „ „ „ 10%	4 000	550
„ „ „ „ „acid stearic 2%	3 600	400
„ „ „ „ „ „ 4%	4 520	400
„ „ „ „ „ „ 6%	4 580	400
„ „ „ „ „ „ 8%	3 200	300
„ „ „ „ „ „ 10%	3 660	400
„ „ „ „ „ de dermatol 5%	4 500	400
„ „ „ „ „ „ 10%	5 000	600
„ „ „ „ „ „ 20%	4 000	600
Supozitoare acalor pentru copii	2 120	350
„ algocalmin pentru copii	2 800	350
„ algocalmin pentru adulți	4 480	670
„ fenilbutazonă	4 000	550
„ hemorsal	4 000	400
„ hemorzon	2 460	300
„ lizadon	2 740	300
„ nizotin	4 260	600
„ cu masă D.H.W.I.	3 000	300
„ „ D.H.W.II.	2 000	250
„ „ Emulgin	2 000	250
Unt de cacao („Dezrobirea")	3 000	350
„ „ (Belgia)	4 000	400
„ „ (U.R.S.S.)	3 000	400
„ „ („Dezrobirea")	3 000	300
„ „ (U.R.S.S.)	3 000	600
„ „ (Cuba)	4 500	600

Tabelul II

Denumirea supozitoarelor	Rezistența (în g) la :	
	Presarea cu aparatul propus	Tăierea cu aparatul tip Osminina
Hemorsal	4 000	400
Alcalor pentru copii	2 120	350
Algocalmin pentru copii	2 800	350
Algocalmin pentru adulți	4 480	670
Lizadon	2 740	300

zentat, după 6 luni, o rezistență de 4 480 g. Același fenomen se observă și la supozitorul de hemorsal.

În continuarea studiului, s-a urmărit rezistența la tăiere a acelorași supozitoare cu un aparat tip Osminina (12), confecționat în institut.

În principiu, aparatul se bazează pe rezistența supozitorului la tăierea cu o sîrmă de oțel la diametrul de 0,25 mm, fixată într-un cadru metalic, prevăzut cu un platan, pe care se pot așeza greutăți.

Supozitorul se așază orizontal, pe masa aparatului — deasupra se fixează cadrul cu sîrmă de oțel și pe platan se adaugă greutăți pînă la tăierea supozitorului.

Rezultatele constituie media a trei determinări.

Pentru studiul comparativ al rezistenței la tăiere și presare, determinările s-au făcut pe supozitoare preparate în condiții identice.

Din rezultatele obținute, se observă, în general, o corelație între rezistența la tăiere și rezistența la presare (tabelul I), în sensul că raportul este sensibil egal cu 8.

Această observație permite, în lipsa unui aparat pentru determinarea rezistenței mecanice la presare, obținerea de date suficient de apropiate, prin utilizarea acestui dispozitiv de tăiere. În acest caz, limita minimă de rezistență la tăiere nu trebuie să fie sub 250 g.

Se mai observă că rezistența la tăiere este dependentă de diametrul supozitorului, în așa fel încît, indiferent cum este așezat (vertical sau orizontal) un supozitor, el este tăiat de aceeași greutate.

Timpul de tăiere variază în raport cu grosimea masei supuse tăierii, fiind dependent de natura excipienților și de proporția de substanță încorporată.

CONCLUZII

Din cercetările efectuate privind rezistența mecanică la presiune și tăiere a supozitoarelor se desprind următoarele concluzii :

— rezistența la presare este o constantă de care trebuie să se țină seama la prelucrarea supozitoarelor și trebuie inclusă între condițiile de calitate din normele interne ale produselor industriale ;

— se propune un aparat de determinarea rezistenței mecanice la presare a supozitoarelor ;

— se propune ca limita inferioară de rezistență pentru supozitoare să fie de minimum 2 000 g ;

— se arată influența adaosurilor de ceară, parafină, acid stearic, medicamente solubile și insolubile, asupra rezistenței la presare a supozitoarelor ;

— se experimentează la tăierea supozitoarelor și se propune un aparat;

— se arată existența unei relații între rezistența la tăiere și rezistența la presare, ceea ce permite utilizarea acestui aparat în lipsa aparatului de determinare a rezistenței la presare și se propune ca limită inferioară de rezistență la tăiere a supozitoarelor minimum 250 g.

BIBLIOGRAFIE

1. BLAGOVIDOVA IU. A. — *Apt. delo,* 1956, nr. 6, p. 35.
2. BUCHI J., OESCH F. — *Pharm. Acta Helv.*, 1945, nr. 20, p. 403.
3. CZETSCH-LINDENWALD H. V. — *Pharm. ind.*, 1958, nr. 20, p. 544.
4. ERBE S. — *Arch. Pharm.*, 1960, nr. 9, p. 426.
5. FANTELLI S. — *Farmaco,* 1962, nr. 4, p. 189.
6. GLAZMAN M. H. — *Apt. delo,* 1956, nr. 4, p. 14.
7. HEIT G. H. — *Med. promîșl. SSSR,* 1960, nr. 9, p. 46.

8. KROWEZYNSKI L. — *Acta Pol. pharm.*, 1962, nr. 2.
9. LEHMAN H. — *Schweiz. Apoth, Ztg.*, 1959, nr. 97, p. 555.
10. NÜHLEMANN H., NENENSCHWANDER R. H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1956, nr. 6, p. 305.
11. NEUWALD E. — *Schweiz. Apoth. Ztg.*, 1959, nr. 104, p. 670.
12. OSMININA L. — *Apt. delo*, 1956, nr. 6, p. 35 (Citat de 1).
13. DEL POZO A., CEMELI J. — *Galenica Acta*, 1954, nr. 2, p. 137.
14. REGDON G. — *Acta pharm. hung.*, 1962, nr. 2.
15. RITSCHEL A. W. — *Pharm. ind.*, 1961, nr. 23, p. 275.
16. SETNIKAR I. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, nr. 1, p. 28.
17. SOOS L., BIENER W. — *Sci. farm.*, 1953, nr. 21, p. 48.

Articol intrat în redacţie la 23.IV.1964.

Indicele de clasificare: 615 : 418.1

CĂRŢI RECENT INTRATE ÎN BIBLIOTECA C. D. M.

Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Seizième rapport. (Comitet OMS de experţi în standardizare biologică. Raportul al 16-lea.) Genève, OMS, 1964, 92 p. (OMS série de rapports techniques, nr. 274.
614.21
615.37:338.04

Cota 614.21 / O—74

DYSON, G. i MAY, P. Himiia sinteticeskih lekarstvennîh veşcestv. (Chimia substanţelor medicamentoase sintetice.) Perevod s angliiskovo M. L. Belenkovo. Moskva, Mir, 1964, 660 p.
615.015.11

Cota 615—015 / D 12
Cota CDM 16605

Osnovnîe lekarstvennîe preparati i gotovîe formî. (Spravocinik dlia vracei). Principalele preparate medicamentoase şi patentate (Îndreptar pentru medici). Moskva, G.I.M.L., 1963, 360 p.
615.13

Cota 615.13 / O—85
Cota CDM 16597

ROOS, BJÖRM-ERIK: Om förekcmsten av sura monoaminmetaboliter i centrala nervsystemet och deras paverkbarhet av psykofarmaka. (Studii asupra efectelor monoaminmetaboliţilor şi a psihoterapicelor asupra creierului şi sistemului nervos central). Göteborg. Elanders, 1964, 23 p.
615.789—092.259:612.8

Cota 615.78 / R 72

SUPINSKAIA, M. D. i KARPOVICI V. N. Farmakognoziia. (Farmacognozie). Izdanie tretie. Leningrad, G.I.M.L., 1963, 366 p. cu ilustr.
615.1

Cota 615.1 / Ş 95
Cota CDM 16616

FARMACIA
vol. XIII, nr. 4, anul 1965

Studiul dinamicii formelor farmaceutice din orașul Cluj între anii 1960-1962

(Rezumat)

V. CONSTANTINESCU

Sînt tot mai numeroase domeniile în care farmacia deschide cercetătorilor vaste posibilități de studiu, de analiză și de concluzii cu valoare teoretică și practică apreciabilă.

Astfel, alături de cercetările care au ca scop sinteza de noi substanțe medicamentoase, îmbunătățirea calității celor existente și controlul permanent și multilateral al medicamentului produs industrial sau preparat în farmacie, își găsesc locul și studiile care își propun îmbogățirea cu date statistice, uneori de mare importanță.

În acest sens, socotim că urmărirea dinamică a variațiilor pe care le prezintă, într-o perioadă mai îndelungată de timp și pe un teritoriu mai larg, receptura farmaciilor noastre poate constitui un izvor de concluzii folositoare, atît învățămîntului farmaceutic (mediu, universitar și suprauniversitar), cît și organizării rețelei și unităților farmaceutice propriu-zise, normării cu cadre superioare și medii, dotării cu mobilier, utilaj și veselă farmaceutică, orientării în prevederile de ambalaj farmaceutic corespunzător etc.

Mai multe colective de cercetători din țara noastră au întreprins, în ultimii ani, studii asemănătoare, mai mult sau mai puțin cuprinzătoare.

Pentru a studia dinamic variația formelor farmaceutice în orașul Cluj, ne-am propus să cercetăm receptura a nouă farmacii, dintre care cinci de circuit deschis și patru de circuit închis, în așa fel alese încît să fie cuprinse în acest număr farmacii publice centrale (farmaciile 1, 4, 5, 6), farmacii amplasate în apropierea cartierului clinicilor universitare din Cluj (farmacia 13), precum și farmacii de policlinică cu specific de pediatrie (farmacia 91), de adulți (farmaciile 86, 89) și farmacia de spital clinic de adulți (farmacia 90).

A fost cercetată receptura anilor 1960, 1961 și 1962, totalizînd un număr de aproximativ 1 000 000 de prescripții medicale.

Pentru ordonarea materialului cules, s-a făcut un formular cu 15 coloane, în care se găsesc 8 grupe, care cuprind, la rîndul lor, 15 subgrupe de forme medicamentoase.

Față de unele formulare folosite anterior, pentru a nu se amplifica munca, s-a renunțat la subgrupa „macerate" și „siropuri", forme care prezintă un procent cu totul nesemnificativ în receptura orașului Cluj — fapt semnalat în 1958 și de Fîrșırotu și colab. pentru orașele Iași și București —, introducînd, însă, în formular unele forme medicamentoase,

care, mai ales în ultimii ani, dobîndesc teren în receptură. Considerînd că aceste forme reprezintă numeric un procent demn de luat în seamă, iar din punctul de vedere al tehnicităţii, forme medicamentoase care pun unele probleme farmacistului, am socotit necesar să fie incluse în formular separat, în coloanele : „serine“, „unguente cu antibiotice şi corticosteroizi“, „unguente oftalmice“, „ovule turnate“.

Analizarea formularului ne îngăduie să urmărim variaţiile formelor medicamentoase, în cifre absolute, în fiecare lună a unui an, în anul întreg, precum şi procentul reprezentat faţă de numărul total de ordonanţe medicale dintr-un an, pentru fiecare formă medicamentoasă luată în parte.

Din prelucrarea datelor obţinute pentru fiecare farmacie, au fost calculate procentele corespunzătoare fiecărei forme, în decursul celor trei ani luaţi în studiu.

Concordanţa rezultatelor obţinute ne-au permis să calculăm medii procentuale pentru toate farmaciile din circuitul deschis, pentru fiecare an în parte, ceea ce permite urmărirea dinamică pe cei trei ani luaţi în studiu.

În ceea ce priveşte farmaciile de circuit închis — cu specific deosebit faţă de primele şi chiar între ele —, o medie nu s-a putut calcula decît între cifrele (provenind) privind farmaciile de policlinici şi spitale de adulţi, cu excepţia coloanei „soluţii injectabile“, care variază mult între cele două categorii de farmacii.

Farmacia policlinicii de copii prezintă un caracter cu totul deosebit de receptură, care o situează într-o categorie aparte.

Datele existente în literatura noastră de specialitate ne-au permis unele comparaţii cu receptura oraşului Cluj (farmacia 1) din anul 1955 şi chiar receptura oraşelor Iaşi şi Bucureşti în perioada 1946—1956.

Astfel, faţă de anul 1955, în 1962 pe oraşul Cluj se constată o evidentă creştere a procentului — de la 3 la 6,72 „pulveri simple şi compuse nedivizate interne“, concomitent cu o scădere de la 8 la 2,47 a celor externe. Aceeaşi scădere — de la 28% la 20,21% — pentru „pulveri divizate“, „soluţii interne“ — de la 23% la 17,91%, şi o permanentă scădere a procentului „pilulelor“, care în ultimii trei ani s-a menţinut sub 1 (chiar sub 0,5), procent stabilit în 1955, fenomen constatat şi în oraşul Iaşi.

Un procent scăzut continuă să deţină în farmacia de circuit deschis „soluţiile injectabile“, care rămîn sub 0,2 în cei trei ani studiaţi.

Constatăm cu satisfacţie că forme farmaceutice mai pretenţioase şi de înaltă tehnicitate, care cer o pregătire profesională superioară şi care, deşi au corespondenţi numeroşi în producţia industrială, dovedesc o creştere de la an la an. Aşa, de exemplu, colirele, erinele, unguentele cu antibiotice şi corticosteroizi, ovulele turnate şi formate, supozitoarele reprezintă împreună un procent de 18. Dintre acestea „erinele“ vădesc o creştere de la 1,6% la 2,6%, „unguentele cu antibiotice şi corticosteroizi“ o creştere de la 1,78% la 3,04%, în cei trei ani.

Faţă de procentul ridicat al colirelor (5,45), „unguentele oftalmice“ (0,32) reprezintă o formă în dispariţie, fenomen explicabil de altfel.

În general, procentul de „unguente dermice“ (total) de 16,30 reprezintă o creştere faţă de 10 în 1955, dar se găseşte cu mult sub cele cu 36,76 ale recepturii ieşene.

Prezintă interes tendinţa de creştere a procentului „supozitoarelor“ de la 3 (acelaşi în 1955) la 3,68 în 1962, cu mult peste 0,42 în 1957 al farmaciei din Iaşi.

Acelaşi fenomen în ceea ce priveşte „ovulele", care cresc la Cluj de la 1% în 1955 la 2,7% în 1962, faţă de 0,64% la Iaşi în 1956.

Credem că introducerea în practică a unor noi baze de unguente, cu o compoziţie mai corespunzătoare cerinţelor fiziologice (aderenţă, resorbţie etc.), precum şi a unor mase de supozitoare şi ovule uşor de mînuit şi cu mai bune calităţi fiziologice vor contribui la introducerea în proporţie şi mai mare a acestor forme farmaceutice în practică.

Ţinînd seama de calităţile terapeutice şi farmacodinamice (resorbţie, dozare, administrare) ale acestor forme medicamentoase, pregătirea farmaciştilor, cu preponderenţă în acest domeniu, şi dotarea tehnică a farmaciilor în acest scop ar fi, poate, o măsură bine venită.

Analizarea datelor obţinute în farmaciile de circuit închis ne demonstrează specificul reprezentat de acest tip de farmacii faţă de cele de mai sus.

Dacă în receptura acestor unităţi „pilulele", „ovulele" şi „unguentele oftalmice" reprezintă numai 1%, „colirele", „erinele", „unguentele cu antibiotice şi corticosteroizi" 6%, „soluţiile injectabile" cresc de la 15,23% în 1960 la 20,30% în 1962. Această creştere apreciabilă oglindeşte dirijarea activităţii farmaciilor de circuit închis spre una din formele de înaltă tehnicitate, care necesită, atît o pregătire complexă, cît şi o dotare tehnică corespunzătoare a unităţilor. Procentul soluţiilor injectabile variază de la 8,16 la 31,99, iar la o unitate mare, cum este farmacia clinicilor universitare (farmacia 90), procentul soluţiilor sterile depăşeşte 50 din volumul total de muncă depus în această farmacie.

Numărul de 20 de sortimente elaborate s-a produs aici în 35 470 de fiole în 1960, pentru a ajunge, în 1962, la 181 258 fiole, iar numărul flacoanelor de soluţii sterile a crescut de la 52 011 bucăţi în 1960 la 59 535 bucăţi în 1962, în volum total de 28 000 litri.

Semnalăm în cadrul acestui capitol tendinţa de creştere a soluţiilor sterile de administrat pe calea perfuziilor, fapt care impune, de asemenea, rezolvarea unor probleme tehnice importante.

Pilulele nu depăşesc nici în această categorie de farmacii procentul de 0,15, iar supozitoarele, ovulele şi unguentele cu antibiotice şi corticosteroizi se ridică la 7%.

CONCLUZII

1. Receptura farmaciilor de circuit deschis din oraşul Cluj pe trei ani (1960—1962) prezintă o repartizare a grupelor de forme farmaceutice, care se menţine în mod stabil pentru unele dintre ele (pulveri simple şi compuse nedivizate interne şi externe, pulveri divizate, soluţii interne, colire, soluţii injectabile, soluţii externe diferite, unguente dermice obişnuite, unguente oftalmice).

2. Se constată creşterea permanentă a unor forme (erine, unguente dermice cu antibiotice şi corticosteroizi, ovule şi supozitoare), precum şi descreşterea, spre dispariţie, a pilulelor.

3. Rezultatele obţinute în urma studiului dinamicii formelor farmaceutice elaborate în farmacie constituie premise importante pentru abordarea a numeroase probleme de metodologie şi de organizare farmaceutică,

menite să contribuie la îmbunătăţirea activităţii sectorului farmaceutic în ceea ce priveşte :

— organizarea locului de muncă şi dotarea farmaciilor cu utilaj şi aparatură ;

— orientarea învăţămîntului farmaceutic superior şi mediu cu revizuirea programelor de învăţămînt ;

— urmărirea şi studierea recepturii în vederea stabilirii formelor celor mai frecvente pentru a fi propuse, fie ca specialităţi farmaceutice, fie ca semifabricate ;

— studii pentru obţinerea unor noi mase de unguente şi supozitoare sau ovule ;

— stabilirea necesarului de ambalaje farmaceutice.

Articol intrat în redacţie la 11.XII. 1964.

Indicele de clasificare : 615.4.

---

* Prezenta lucrare este alcătuită pe baza materialelor culese din activitatea farmaciilor nr. 1, 4, 5, 6, 13, 86, 89, 90, 91 din Cluj, de către colectivele de farmacişti ale acestor farmacii.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 4, anul 1965

Aspecte din organizarea farmaciei Spitalului Baia Mare

GH. DĂIANU, IRINA KISS, STELA MARCAŞ, IDA MATYAŞ, GETA FRĂŢILĂ
Farmacia nr. 50, Spitalul Baia Mare

În decursul ultimilor ani, profilul activităţii farmaciei s-a modificat mult, atît prin creşterea numărului de paturi deservite, cît şi prin extinderea preparării soluţiilor injectabile cantitativ şi ca sortimente.

În graficul 1 este exprimată, în flacoane cu capacitate de minimum 300 ml, cantitatea de soluţii sterile preparate în această farmacie.

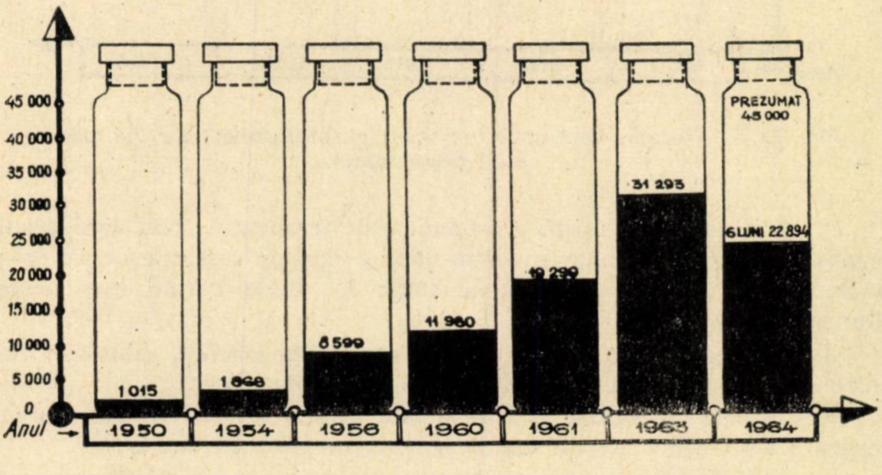


Fig. 1. — Creşterea numărului de soluţii sterile preparate, exprimate în flacoane.

Rezultă o masivă creştere numerică a cantităţii de flacoane preparate în ultimii ani şi o schimbare pe parcurs a profilului soluţiilor sterile preparate.

Această schimbare nu a fost dictată numai de creşterea numerică a paturilor deservite de farmacie, ci în special de următoarele motive :

a) Utilizarea din ce în ce mai frecventă a electroliţilor şi a soluţiilor de glucoză sau zahar invertit în reanimare.

b) Utilizarea perfuziilor cu baza de electroliţi sau zaharuri ca vehicul în administrarea unor medicamente, cum ar fi EDTA, hormonii, vitaminele, antibioticele etc., cu scopul de a păstra în organism un timp mai

îndelungat o concentrație constantă a acestor medicamente, potențînd astfel activitatea lor. Rezultate remarcabile s-au obținut pe această cale în tratamentul saturnismului, prin perfuzii de ser glucozat asociat cu EDTA și vitamine. Indicii medicali majori ai secției de chirurgie și ai serviciului de reanimare au fost favorabil influențați de asigurarea în permanență a soluțiilor perfuzabile necesare, rezultate care au impus zi de zi creșterea cantităților cerute și preparate.

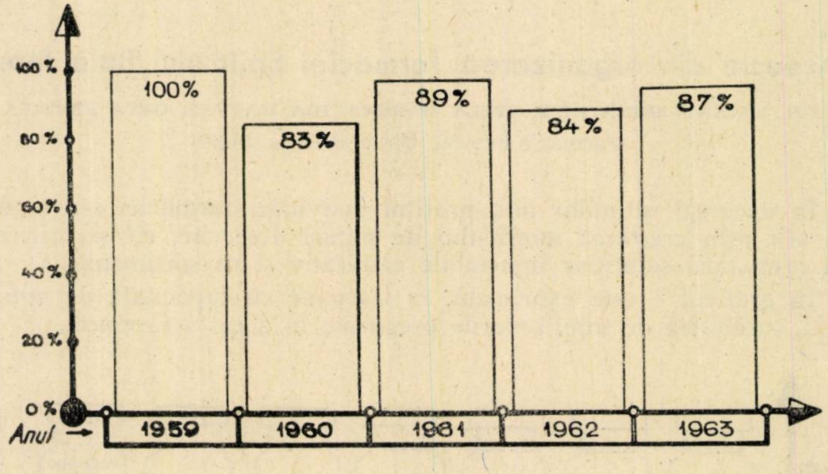


Fig. 2. — Variația consumului valoric al medicamentelor pe pat în spital (Baia Mare).

c) Din motive de ordin economic sau terapeutic, cum este cazul la prepararea soluției de zahar invertit, unde prețul de cost este de 12 ori mai mic ca la soluția de glucoză, și unde în unele cazuri este necesară acțiunea levulozei.

d) Din centralizarea preparării în această farmacie a soluțiilor sterile, pentru toate celelalte unități sanitare din orașul Baia Mare.

Rezultatele financiare și tehnice ale acestei creșteri în activitatea de preparare a soluțiilor sterile sînt exprimate în graficele nr. 2 și 3.

Graficul II exprimă descreșterea consumului valoric la medicamente pe pat de spital în anii 1959—1963, descreșteri influențate și de sporirea cantității de soluții sterile, descreștere cu atît mai semnificativă, cu cît, în general, între anii 1959 și 1963, cheltuielile pentru medicamente, au crescut în unitățile spitalicești în medie cu 50%.

Înlocuirea parțială a glucozei cu zahăr invertit aduce spitalului economii anuale de circa 100 000 lei, iar totalul soluțiilor sterile preparate, aduce economii anuale de peste 300 000 lei.

Consecutiv cu creșterea numerică și pe sortimente a soluțiilor sterile preparate în farmacie a rezultat și creșterea procentuală a volumului de activitate tehnică reportată la volumul total de muncă a farmaciei, așa cum rezultă din graficul nr. 3, unde partea hașurată exprimă volumul de activitate tehnică (soluții sterile și rețete magistrale individuale).

Rezultatele arătate mai sus nu au putut fi obținute fără de o nouă reorganizare a spațiului farmaciei, a metodelor de lucru și procedeelor tehnologice utilizate.

Deși spațiul de spitalizare a bolnavilor a rămas în decursul acestor ani constant, direcția spitalului a extins în permanență spațiul farmaciei, prin redistribuirea spațiului existent în spital. Direcția spitalului, prin reorganizarea spațiului existent, ne-a extins din nou în anul 1963 spațiul

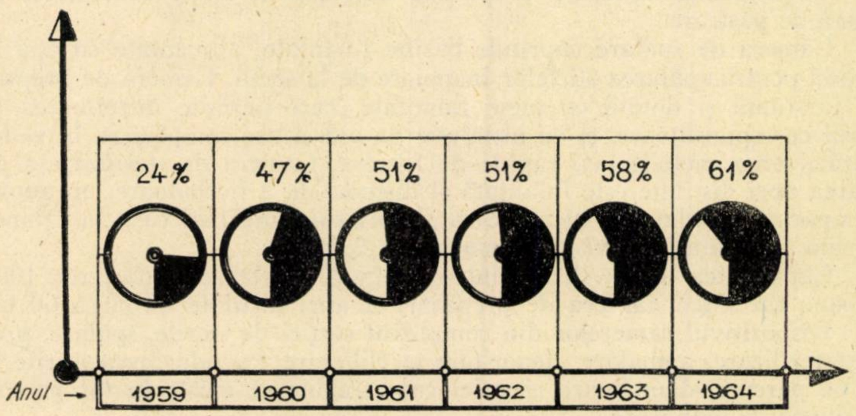


Fig. 3. — Creșterea activității tehnice a farmaciei în anii 1959—1964.

farmaciei, care în prezent ocupă 234 m². Amplasamentul și destinația încăperilor este arătată în graficul nr. 4.

Se remarcă că pentru prepararea soluțiilor sterile nu este suficientă o boxă sau o cameră de sterile, ci este necesar un întreg complex, în care

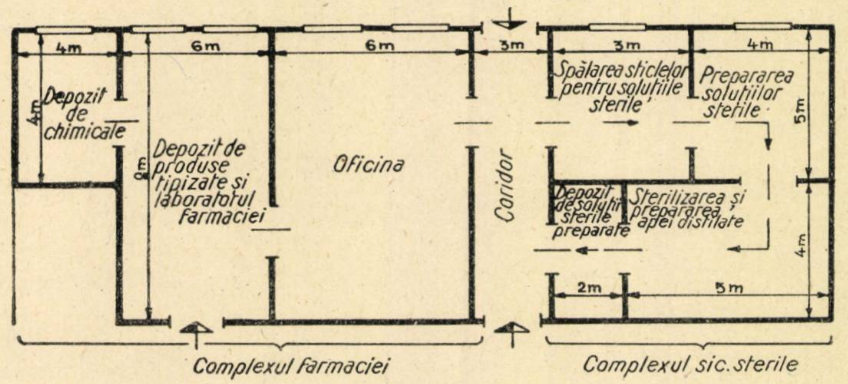


Fig. 4. — Spațiul farmaciei extins în anul 1963.

fluxul de preparare cuprinde o cameră de spălare, o cameră de preparare o cameră de sterilizare și preparare a apei distilate și o cameră pentru păstrarea stocului de soluții sterile gata preparate, în vederea eliberării lor ulterioare.

Trebuie să arătăm că la nivelul farmaciei Spitalului Baia Mare se eliberează zilnic între 100 şi 400 de flacoane cu soluţii sterile, cu o variaţie de la zi la zi atît în privinţa cantităţii cît şi a sortimentelor, astfel că lucrînd la prepararea acestor soluţii sterile, cu stabilizant bacteriostatic (Nipagin, 0,5‰), posedăm în permanenţă un stoc-tampon de minimum 1 000 de flacoane din diverse soluţii sterile, ceea ce ne permite să eliberăm imediat cantităţile prescrise.

O asemenea cantitate preparată anticipat necesită bineînţeles şi o cameră de păstrare.

Camera de spălare cuprinde bazine faianţate, alimentate cu apă rece şi caldă pentru spălarea sticlelor înapoiate de la secţii. Camera de preparare este faianţată şi dotată cu mese faianţate, care permite întreţinerea unei asepsii corespunzătoare, şi cu instalaţie de vid şi aer comprimat, în vederea utilizării unor metode mai rapide de filtrare. Camera de sterilizare şi prepararea apei distilate este faianţată şi dispune de 2 fierbătoare, un autoclav şi 2 aparate destilatoare încălzite cu vapori supraîncălziţi care funcţionează aşa cum am arătat în revista Farmacia, nr. 2, 1962.

Capacitatea de sterilizare într-o singură repriză este de circa 100 de flacoane tip sînge, iar cea de preparare a apei distilate de circa 60 l/oră.

Dispozitivul camerelor din complexul secţiei de sterile, spălare, preparare, sterilizare, ambalare, depozitare şi eliberare exclude încrucişările inutile pe parcurs, dăunătoare asepsiei care trebuie să existe în tot parcursul tehnologic de preparare.

Articol intrat în redacţie la 1.VIII.1964.

Indicele de clasificare : **614.27**

I N F O R M A Ţ I E

Zilele farmaceutice franceze

Între 28 septembrie şi 2 octombrie 1964 s-au ţinut la Paris „Zilele farmaceutice franceze", manifestare ştiinţifică şi profesională care are loc anual începînd din 1949.

La cea de a 15-a sesiune a luat parte şi o delegaţie romînă formată din prof. Gh. Ciogolea, şeful delegaţiei, prof. E. Cionga, A. Ionică, F. Bucur şi O. Leoveanu. Această manifestare contribuie la informarea specialiştilor prin conferinţe la nivelul cel mai înalt, demonstraţii practice, prezentare de aparatură şi produse farmaceutice, vizitarea unor întreprinderi, etc. Ultima sesiune a Zilelor farmaceutice franceze a reunit circa 2500 de participanţi din 18 ţări. Tematica centrală a fost „Aerosoli şi condiţionarea sub presiune". În prima zi au fost prezentate două referate : „Definiţia şi structura fizică a aerosolilor" de prof. M. Guillot, preşedinte al societăţii de Tehnică farmaceutică şi „Igiena şi securitatea propulsorilor pentru aerosolii medicamentoşi" de prof. A. Quevauviller, membru al Academiei de farmacie. În continuare, diferitele aspecte ale acestei tematici au făcut obiectul unor comunicări ţinute sub auspiciile societăţii de Tehnică farmaceutică. Dintre acestea semnalăm Industria de aerosoli de Guy Marion, secretarul general al comitetului francez de aerosoli, Valvele aerosolilor de Y. Le Troadec şi Hidrocarburi clorofluorate de M. Maestre.

Din materialele prezentate a reeşit importanţa deosebită pe care au căpătat-o aerosolii în ultima vreme, prin condiţionarea sub presiune a substanţelor medicamentoase. Condiţionarea în vas închis a unui lichid sub presiune ridică o serie de probleme de ordin tehnic. Presiunea poate fi obţinută cu ajutorul unui gaz lichefiat susceptibil de a exista în stare lichidă în echilibru cu vaporii săi la temperatura obişnuită, tensiunea de vapori fiind cuprinsă între una şi cîteva atmosfere. Pe acest principiu s-au construit diferite aparate clinice şi recipiente adecvate, folosindu-se diferite gaze ca agenţi propulsori ai aerosolilor medicamentoşi. În acelaşi scop se pot utiliza şi anumite lichide volatile. Pe tărîm practic aceasta permite realizarea unor dispersii de particule foarte fine cu un diametru cuprins între 0,1—200 microni ceea ce accentuează proprietăţile fizico-chimice ale produselor şi prin aceasta efectul farmacologic. Prin dispozitive tehnice potrivite se poate asigura mărimea particulelor şi traiectoria lor, ceea ce duce la o administrare mai raţională a unor medicamente. Se administrează pe această cale medicamente care acţionează asupra sistemului nervos central, anestezice, antihistaminice, fermenţi, hormoni, vitamine, hemostatice etc.

Tematica manifestării de la Paris a interesat în mod deosebit delegaţia romînă deoarece a avut posibilitatea să ia contact şi să cunoască mai îndeaproape realizările oamenilor de ştiinţă francezi ca şi progresul tehnicii farmaceutice din Franţa care se situează la nivelul cel mai înalt.

Convorbirile pe care delegaţii romîni le-au avut cu oamenii de ştiinţă francezi şi din alte ţări au fost deosebit de fructuoase. Aceste convorbiri ştiinţifice, prieteneşti, joacă un rol din ce în ce mai mare în atingerea unor rezultate ştiinţifice valoroase în viaţa fiecărui cercetător, deoarece tocmai aceste legături contribuie la progresul cunoaşterii în domeniul ştiinţei, ajută la cimentarea lumii ştiinţifice.

Zilele farmaceutice franceze demonstrează înaltul prestigiu profesional şi ştiinţific al specialiştilor francezi şi aduc o contribuţie însemnată la cooperarea ştiinţifică internaţională, la progresul ştiinţei şi tehnicei farmaceutice.

Prof. **Gh. Ciogolea**

R E C E N Z I I

DEUTSCHES ARZNEIBUCH 7 AUSGABE (D.A.B.VII) (Farmacopeea germană, ed. a VII-a)

Ed. Akad., Berlin, 1964

După 38 de ani de la apariția ediției a VI-a (1926) a farmacopeei germane, in care timp au apărut: Ergänzungsbuch (1941), o reeditare a ediției din 1926 în 1953 și suplimentele din 1954 și 1959, a apărut recent ediția a VII-a, editată de Ministerul Sănătății din Republica Democrată Germană.

Farmacopeea a fost definitivată din ordinul M.S. de către Institutul de stat pentru controlul medicamentelor din Berlin, actualmente Institutul german pentru problema medicamentului, în colaborare cu Comisia farmacopeei germane, cu Institutele Universităților și Academiilor de farmacie și farmacologie, Laboratoarele științifice ale Academiei generale de farmacie și ale Ministerului Sănătății.

Farmacopeea este alcătuită din 4 volume cu foi detașabile, pe fiecare foaie fiind imprimat în stînga jos DAB 7 — DDR/64.

Volumul I conține metodele generale de analiză, împărțite în 15 capitole și 12 anexe.

Volumele II, III și IV cuprind 347 de monografii din care majoritatea sînt substanțe chimice, foarte puține produse vegetale și foarte puține preparate galenice din care cităm:

— 6 monografii de injecții cu produse radioactive;

— 12 monografii de soluții: acid boric, amoniac 25 și 10%, apă oxigenată 30 și 3%, radioiodură de sodiu, radiofosfat de sodiu, etc.;

— 2 monografii de tincturi: *digitalis* și *opii;*

— 4 monografii de unguente: *unguentum alcoholum lanae, unguentum emulsificans și unguentum emulsificans aquosum.*

În volumul I, anexa 6 și 7 sînt date tabele de monografii din D.A.B. VI, editat în 1953 și din Ergäntzungsbuch zum D.A.B. VI., editat în 1941, care rămîn valabile în continuare, între care se află monografiile de ape aromatice, cortex-uri, emulsii, extracte, flori, frunze, fructe, linimente, oleiuri grase și eterice, pulberi compuse, rădăcini și rizoame, semințe, siropuri, tincturi, unguente, precum și o serie de substanțe chimice.

La ambele anexe se atrage atenția că metodele generale și datele analitice din D.A.B.VI. sînt valabile, în continuare, pentru aceste monografii, cît și prepararea reactivilor și soluțiilor titrate ce se folosesc la aceste monografii.

De asemenea, se mențin valabile prevederile Farmacopeei homeopatice, editată în 1934, pentru un important număr de monografii citate în tabelul din anexa 8.

În ceea ce privește nomenclatura, se păstrează nomenclatura în limba latină, aceeași ca în D.A.B.VI. pentru substanțele anorganice, iar pentru substanțele organice cea recomandă de O.M.S. (D.C.I.), după care urmează denumirea în limba germană și după caz denumirea chimică.

Pentru substanțe anorganice s-au luat ca bază principiile Comisiei de nomenclatură a Uniunii internaționale de chimie pură și aplicată (I.U.P.A.C.), iar pentru combinațiile organice principiile stabilite de *Chemisches Zentralblatt.*

Nu s-a adoptat numele depuse ale medicamentelor.

Capitolele următoare tratează caracterele organoleptice, mirosul, gustul, solubilitatea, constantele fizice și determinarea lor, diferți indici și determinarea lor.

Dintre constantele fizice mai frecvent întîlnite în monografii, care prezintă și o deosebită importanță, atît pentru identificarea substanței, cît și pentru determinarea cantitativă, este absorbția luminii în U.V., la care se dă extincția soluției de o anumită concentrație la lungimea de undă caracteristică.

La capitolul reacţii de identificare, s-a introdus metoda cromatografică în strat subţire (Dünnschichtchromatographie), fiind descrise procedeele de formare a plăcilor de sticlă cu silicagel G, tehnica de lucru şi calculul Rf. Se prevede, de asemenea, şi cromatografia pe hîrtie, dîndu-se indicaţii cu privire la tehnica generală de lucru în cazul cromatografiei ascendente şi descendente.

Metoda cromatografică a fost introdusă la desacetilanatoxid, digitoxin, digoxin, lanatoxid C, *Herba belladonnae, hyosciami, stramonii*, lactoză, glucoză, fructoză, bleu de mentă, descriindu-se — la monografiile respective — tehnica de lucru detaliată.

La capitolul „probe de puritate" sînt prevăzute cercetarea substanţelor insolubile, culoarea soluţiilor, diferite impurităţi ce pot proveni din procesul tehnologic. Pentru stabilirea culorii soluţiilor se folosesc 3 soluţii de bază (clorură ferică, clorură de cobalt şi sulfat de cupru în acid clorhidric 0,5 n), care se amestecă în diferite proporţii şi se completează cu acid clorhidric 0,5 n la 10 ml, formînd, astfel, 9 etaloane de culoare, însemnate cu literele alfabetului de la A la I.

Impurităţile sînt determinate comparativ cu soluţii-etalon de concentraţie cunoscută. Limitele de impurităţi admise sînt aceleaşi ca în celelalte farmacopee în vigoare.

D.A.B. VI. prevedea etaloane pentru soluţii care nu sînt perfect clare, bazate pe amestecuri în diferite proporţii de soluţii de $AgNO_3$ 0,1 n diluate cu apă, obţinînd astfel 3 etaloane pentru opalescenţă, tulbureală şi tulbureală opalescentă.

La capitolul al VII-lea „Determinări cantitative" se prevede determinarea conţinutului în apă prin metoda Karl Fischer şi prin metoda de distilare cu toluol, dîndu-se indicaţii amănunţite cu privire la tehnica de lucru. Tot la acest capitol sînt descrise soluţiile titrate, în care sînt cuprinse şi cele pentru complexonometrie şi titrări în mediu neapos, determinări polarografice şi potenţiometrice.

La monografii s-au introdus metodele noi curente în controlul medicamentelor, care înlocuiesc metodele gravimetrice, colorimetrice, metodele bazate pe extracţii cu solvenţi organici. Complexonometria a fost introdusă la sărurile de bismut (titrare cu EDTA la xilenol oranj ca indicator), de calciu (indicator metil-timol-blau), sărurile de zinc şi magneziu (indicator eriocrom), de plumb (indicator metil-timol-blau în mediu tamponat cu metenamin), de aluminiu, de aluminiu (titrare indirectă, fierbere cu exces de EDTA şi retritarea excesului de EDTA cu nitrat de plumb în soluţie tamponată cu metenamin la xilenol-oranj).

La monografiile de oxid şi carbonat de magneziu se prevede şi dozarea acidimetrică, pe lîngă dozarea complexonometrică, fără a se menţiona care este valabilă în caz de litigiu.

Dozările în mediu neapos sînt larg reprezentate în monografiile de substanţe chimice.

Sînt menţionate dozările în mediu neapos la alcaloizi, derivaţi fenotiazinici, săruri ale acizilor organici, precum şi la multe alte substanţe ca : adrenalină, hidroclorotiazidă, izoniazidă,nichetamidă, procaină, zaharină, tetracaină etc. Sulfamidele sînt dozate prin metoda bromatometrică, iar sulfametoxipiridazina şi ftalilsulfatiazolul argentimetric.

Capitolul al VIII-lea se ocupă de condiţii de conservare a medicamentelor, controlul recipientelor de sticlă pentru uzul curent şi pentru soluţii injectabile, indicînd modul şi timpul de conservare.

Un capitol important al farmacopeei se referă la controlul biologic (capitolul al X-lea). Se menţionează că la controlul biologic activitatea unei substanţe se stabileşte comparativ cu o substanţă standard. Ca substanţă standard se foloseşte standardul internaţional sau un substandard etalonat pe baza acestuia sau un standard naţional. La anexa 4 sînt trecute 12 substanţe standard (etalon).

Se face un amplu studiu al calculului statistic aplicat la rezultatele obţinute în controlul pe animale cu numeroase tabele, exemple şi interpretări.

Se mai descriu metodele de determinare a activităţii antibioticelor, a insulinei, a glucozei în sînge, determinarea impurităţilor de tip histaminic, determinarea impurităţilor pirogene, controlul sterilităţii, probe de toleranţă, precum şi modul de preparare a mediilor de cultură.

Capitolul al XI-lea tratează controlul drogurilor vegetale, macroscopic şi microscopic, conţinutul în oleuri volatile, determinarea taninurilor. Tot aici se prevede determinarea indicelui de amăreală în comparaţie cu o soluţie foarte diluată de clorhidrat de chinină.

Capitolul al XIII-lea tratează controlul medicamentelor radioactive, generalităţi cu privire la unităţile de măsură, determinarea timpului de înjumătăţire a

activităţii, cercetarea impurităţilor radioactive, determinarea activităţii şi nomogramă de calcul.

Capitolul al XIV-lea tratează monografii generale pentru unele forme farmaceutice.

În monografia *Oculenta* sînt descrise tehnica de preparare şi condiţiile ce trebuie să le îndeplinească unguentele pentru ochi. Se menţionează că mărimea particulelor încorporate în aceste unguente trebuie să fie în proporţie de 95% sub 30 μ şi 5% sub 50 μ.

Monografia *Oculoguttae* (Colire) prevede prepararea aseptică a colirelor ; ele trebuie să fie izotonice, sterile, substanţele în suspensie să nu aibă particule mai mari de 30 μ ; se recomandă adaosul de conservanţi (fenilmercuriborat sau clorură de benzalconium 0,002% sau nipagin 0,08%). Pentru izotonizare se recomandă 12 soluţii de bază sterile numerotate de la A la M indicînd şi modul de întrebuinţare.

Un alt capitol tratează problema sterilizării medicamentelor, introducînd 5 moduri de sterilizare şi un tabel în care se arată, pentru unele medicamente, modul de sterilizare şi pH soluţiilor respective.

Modul cum este întocmită Farmacopeea, monografiile complete, detaliate, precum şi noile metode de determinare cantitativă, îi dau o valoare practică apreciabilă, punînd la dispoziţia farmacistului un material vast, bine pus la punct, corespunzător stadiului actual al ştiinţei farmaceutice.

Ionescu Stoian, H. Beral

FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG (Progrese ale cercetărilor farmaceutice)

Editat de dr. **Ernst Jucker**

Vol. II., 477 p. Ed. Birkhäusen, Basel şi Stuttgart

Volumul VII din seria de monografii editate sub acest titlu reuneşte şase ample expuneri asupra unor domenii de cercetare de mare actualitate. Editorul, dr. E. Jucker, a reuşit să obţină colaborarea unor specialişti apreciaţi pe plan internaţional.

Dr. R. H. Gourley, profesor de farmacologie de la Universitatea din Charlotesville, statul Virginia (S.U.A.), este autorul expunerii despre „Mecanismul de bază al acţiunii medicamentelor".

După o scurtă introducere, autorul se ocupă de interacţiunile medicament-enzimă, primul aspect fiind acţiunea medicamentelor asupra enzimelor (inhibare necompetitivă, acompetitivă şi competitivă, antimetaboliţi), iar al doilea aspect acţiunea medicamentelor asupra metabolismului.

Un alt capitol priveşte acţiunea enzimelor asupra medicamentelor, insistînd asupra insensibilităţii şi asupra sensibilităţii la medicamente. Capitolul următor, consacrat poziţiilor receptoare, se ocupă de analiza cinetică a combinaţiilor medicament-receptor, de forţele dintre medicamente şi receptori, de morfologia poziţiilor active (exemplificată prin poziţia activă a acetilcolinesterazei), de receptorul analgezic, receptorul adrenergic, receptorii hormonilor.

K. E. Schulte, I. Mleinek, de la Institutul de farmacie şi chimie alimentară a Universităţii din Münster (R.F.G.), fac o documentată expunere (100 de referinţe bibliografice) despre „Întrebuinţarea izotopilor radioactivi în cercetarea farmaceutică". Expunerea se ocupă mai întîi de întrebuinţarea radionuclidelor pentru clarificarea problemelor tehnice-farmaceutice puse de diferite forme medicamentoase întrebuinţate pe cale orală (pilule, tablete, drajeuri, soluţii, preparate homeopatice), rectală (supozitoare) sau aplicate cutanat (unguente, suspensii, soluţii, băi, cosmetice).

Un capitol vast se ocupă de izotopii radioactivi întrebuinţaţi ca auxiliari în analiza farmaceutică, trecînd în revistă metodele de determinare cantitativă a medicamentelor, care conţin elemente radioactive naturale, analiza cu radioindicator, analiza prin diluţie izotopică (directă, inversă şi dublă) analiza cu reactivi radioactivi, analiza prin activare şi analiza prin măsurarea reculului razelor β. Ultimul capitol tratează despre sterilizarea medicamentelor prin iradiaţie.

Prof. H. Jackson, şeful departamentului de Chemoterapie experimentală al Laboratoarelor „Paterson" din Manchester, expune lucrarea „Dezvoltarea substanţelor cu acţiune contra fertilităţii". Autorul trece în revistă substanţele cu acţiune

contra fertilității, care acționează prin suprimarea sau modificarea spermatogenezei sau ovogenezei : gonadotrofina, hormoni estrogeni, androgeni și progestaționali, compuși antiandrogeni, nitrofurani, ditiocarbamoilhidrazine și diclorcacetildiamine, substanțe alchilante (deuteriu, cadmiu), substanțe diverse.

Dr. F. Trendelenburg, medicul-șef al Sanatoriului „Wolfgang" din Davos-Elveția, prezintă o amplă monografie (210 p.), bazată pe un bogat material bibliografic (380 de referințe) despre „Tuberculostatice". După o definiție a acestui termen, autorul consacră un capitol metodicii de apreciere a chemoterapiei tuberculoase. Un alt capitol se ocupă de chemoterapeutică, tratînd fiecare medicament din următoarele puncte de vedere : inhibarea creșterii *in vitro*, rezistența bacteriană secundară, date despre doze și aplicație, resorbția, distribuția, excreția, acțiunea terapeutică, acțiuni secundare, toxicitate, caracterizare recapitulativă. Sînt trecute în revistă medicamente de sinteză (etambutol, etionamid, PAS, sulfamide, sulfone, H.I.N., tiazoline, tiazolidinone, tiosemicarbazone etc.), antibiotice (streptomicină, streptovarizină, cicloserină, kanamicină, novobiocină, oxitetraciclină, tetraciclină etc).

Un capitol tratează despre importanța organismului, medicamentului și a bacteriei pentru acțiunea terapeutică.

Capitolele următoare sînt consacrate chemoterapiei tuberculostatice combinate, aplicării chemoterapiei specifice și chemoprofilaxiei tuberculozei.

Dr. H. R. Ing, de la Universitatea din Oxford, se ocupă de „Farmacologia seriilor omoloage". Articolul definește termenul de serii omoloage și le clasifică în seria alcanelor și seria polimetilenelor ; un al treilea tip, seria ciclopolimetilenelor, nu prezintă interes pentru farmacologie. Sînt apoi descrise, succint, proprietățile fizico-chimice (care se schimbă pe măsura ce seria crește), conformația catenelor hidrocarbonate și proprietățile farmacologice. Un capitol se ocupă de exemple particulare de serii omoloage, arătînd creșterea geometrică a activității în cadrul seriei, creșterea neregulată a activității în cadrul seriei, activitățile alternative în cadrul seriei, serii cu acțiuni diferite.

Un caz special, de medicamente omoloage îl constituie așa-numitele „agoniste parțiale", care au, atît proprietăți stimulante, cît și antagoniste.

Un capitol este consacrat seriilor hibride.

Docentul U. Dubach de la Universitatea din Basel, prezintă monografia „Nefroza aminonucleozidică". Autorul face o împărțire a sindromului nefrotic uman din punct de vedere etiologic în 3 grupe : o grupă în care sindromul este produs de factori imunologici, o grupă în care este produs de factori nutritivi și altă grupă în care este produs de factori chimici. Din al treilea grup face parte sindromul nefrotic provocat de întrebuințarea penicilaminei, sărurilor de aur și de mercur, ca și de trimetadion. În ultimii ani, s-au întrebuințat diferite metode pentru a provoca glomerulonefrita la șobolani, obținîndu-se rezultate bune cu anticorpi și cu substanțe chimice (trimetadion și în special cu aminonucleozidă).

Un vast capitol al lucrării este consacrat nefrozei aminonucleozidice, cuprinzînd observații clinice, patologice, cercetări imunologice, cercetări asupra nutriției, cercetări enzimatice, influența nefrozei aminonucleozidice asupra funcției renale, electroliților și hormonilor. Ultimul capitol se ocupă de acțiunea puromicinei și aminonucleozidei asupra diferitelor organe și a funcțiunilor lor. Monografia scrisă în limba germană, este urmată de 246 de referințe bibliografice.

Deși se adresează în special cercetătorilor din domeniul medicamentului, lucrarea este folositoare tuturor farmaciștilor, chimiștilor, medicilor, prezentînd o serie de probleme de actualitate.

Jana Hociung

PHARMAZEUTISCHE CHEMIE UND ARZNEIMITTELSYNTHESE

(Chimie farmaceutică și sinteza medicamentelor)

Prof. **Walter Hückel**

Volumul II, partea organică, ed. a II-a, 786 p., Ed. Ferdinand Enke, Stuttgart 1962

Autorul acestei cărți, profesor cu multă experiență, preocupat foarte mult de sistematizarea acestui material, adoptă o clasificare mixtă. Avînd în vedere caracterul muncii în farmacie și condus de ideea că farmacistul trebuie să fie persoana calificată în mînuirea tuturor compușilor întrebuințați ca medicamente sau care

se folosesc în efectuarea formelor farmaceutice la începutul lucrării sînt expuşi — după o clasificare chimică organică pe funcţiuni — solvenţii cei mai folosiţi. Tratează apoi despre solubilitate baze de unguente (grăsimi uleiuri etc.) compuşi folosiţi pentru prepararea supozitoarelor, săpunurilor şi săpunurilor inverse.

Trece apoi la descrierea antisepticelor antihelminticelor a laxativelor şi purgativelor. Într-un capitol special tratează hidraţii de carbon şi edulcoranţii.

Folosind în continuare, o clasificare farmacodinamică, autorul descrie narcoticele, hipnoticele, anestezicele locale, antipireticele, anticolinergicele, simpatomimeticele şi medicamentele antihistaminice ; în cadrul fiecărui capitol, ţine seama şi de o grupare după constituţia chimică.

Trecînd la chimia alcaloizilor, după ce expune generalităţile asupra acestui important capitol, precum şi reactivii generali, descrie alcaloizii clasificîndu-i, fie după natura chimică, fie după provenienţă.

Insistă asupra comportării lor chimice şi pentru cei mai mulţi indică metodele de sinteză şi acţiunea farmacodinamică. Cu deosebită claritate sînt expuşi alcaloizii din opiu.

O atenţie deosebită este acordată glucozizilor cardiotonici de tip digitalic.

În cadrul capitolelor de chimioterapie, sînt expuse foarte detaliat medicamentele antimalarice şi, de asemenea, sulfamidele.

Lucrarea se încheie cu trei capitole importante : antibiotice, vitamine şi hormoni de natură steroidică.

Volumul este completat cu un index de autori şi cu unul alfabetic al substanţelor descrise în cuprins, care permite consultarea rapidă a materialului.

Căutînd să facă o expunere cît mai concisă, autorul alege materialul cu multă exigenţă şi izbuteşte să redea, la nivel superior, cele mai noi realizări în domeniul chimiei farmaceutice, lucrarea devenind foarte preţioasă, atît pentru cei care vor să se iniţieze, cît şi pentru cei care vor să-şi completeze cunoştinţele în acest domeniu.

Cartea este tipărită în condiţii ireproşabile.

V. Zotta

COMENTARIU ASUPRA METODELOR DE CONTROL FIZICO-CHIMIC AL RECIPIENTELOR DE STICLĂ PENTRU UZ FARMACEUTIC, **R. Cavagna, P. Orioli, E. Mecarelli, U. Russo,** Boll. chim. farm. 1963, nr. 3, p. 145

În articol se trec în revistă normele de calitate stabilite pentru controlul ambalajelor de sticlă.

Printre metodele fizico-chimice, se prevede controlul capacității, al dimensiunilor, greutății, etanșeității, rezistența la șocul termic și absorbția luminii ca probe fizice, iar cedarea alcalină și determinarea metalelor (cupru, alcalino-pămîntoase, fier, arsen, magneziu) ca probe chimice.

Deși decelarea unor cantități infime de metale nu prezintă interes teoretic, determinarea lor este importantă, deoarece ele pot altera unele soluții deosebit de sensibile, ca cele de vitamină C sau B, putînd juca rolul de catalizatori de reacții, mai ales de oxidare.

În afară de alterarea medicamentului sau excipienților, se pot forma și substanțe toxice. Se citează ca exemplu sulfadimidina sodică B.P. 58 prevede pentru această substanță ca metalele grele, exprimate în Pb, să nu depășească 10 pe 1 g substanță.

Dacă însă soluția alcalină care atacă sticla dă reacție pozitivă pentru metale grele, care pot fi evaluate la 2 γ/ml, limita permisă pentru impuritate este acoperită de cedarea sticlei, ceea ce ar impune ca substanța folosită în preparat să fie practic lipsită de metale grele. În lumina acestor date, problema prezintă aspecte economice serioase.

Într-o lucrare viitoare autorii urmează să publice detaliat metodele fizico-chimice de control al sticlei folosite în industria medicamentelor.

I. Cruceanu

ALEGEREA MATERIALELOR DE ÎNCHIDERE DE CAUCIUC PENTRU FLACOANE CU SOLUȚII INJECTABILE, **C. Bloom,** Pharm. J., 1964, nr. 6, p. 639—642

Materialele de închidere de cauciuc (dopuri, discuri, capsule) sînt preparate din produse naturale sau de sinteză. Pentru folosirea acestora în scopuri farmaceutice și mai ales pentru închiderea sticlelor cu soluții injectabile, se cere ca acestea să îndeplinească o serie de condiții : 1) Să aibă o permeabilitate cît mai scăzută pentru vaporii de apă și gaze (oxigen) ; să poată fi ușor uscate și să aibă o viteză foarte înceată de îmbibare cu apă. 2) Să se poată steriliza, în condiții standard, fără să se deformeze sau să-și modifice caracteristicile sale, de exemplu îmbătrînire rapidă, modificare de volum, pierderea elasticității și să nu aibă o suprafață rugoasă după spălare sau sterilizare. 3) Să nu fie afectate de agenți folosiți la sterilizarea suprafețelor lor înainte de efectuarea injecțiilor. 4) Să fie o barieră completă pentru microorganisme. 5) Să fie inerte față de lichidele sau solidele din sticlele respective ; să nu provoace o pierdere a activității produselor, să nu formeze ceață sau culoare, nici să nu absoarbă sau adsoarbă componenții din flacon. 6) Să nu se acopere cu pulvere sau să lase să se împrăștie particule solide. 7) Să fie rezistente din punct de vedere fizic la manipulări manuale sau mecanice. 8) Să fie ușor străpunse de un ac hipodermic și să-l fixeze bine ; la înțepătura produsă să nu se producă fragmentări ale materialului de închidere. 9) Printr-o ușoară apăsare asupra dopului sau discului să se realizeze un contact bun al acestora cu conteinerul. 10) Să aibă un caracter de uniformitate și o aparență de eleganță ; cu timpul, să nu se coloreze și să nu aibă tendința de a fixa praful sau fibrele. 11) Să fie ieftine și ușor de aplicat sau fixat.

Pătrunderea vaporilor de apă. Umiditatea poate pătrunde în flacoane din

cauza lipsei unei etanşeităţi sau chiar prin cauciuc ; ea dăunează în special produselor solide higroscopice. Cauciucul natural este mai uşor de penetrat de umiditate decît cel sintetic numit butil. Discul plan-convex (sintetic) permite o bună închidere, indiferent de climat şi este uşor străpuns de un ac hipodermic. Viteza de permeabilitate a vaporilor de apă este de asemenea în funcţie de grosimea membranei. Grosimea de 1,5—3 mm s-a dovedit cea mai bună.

Permeabilitatea pentru gaze. Multe preparate se descompun în prezenţa oxigenului şi de aceea se foloseşte o atmosferă de gaz inert. Cauciucul butil este impermeabil pentru oxigen şi alte gaze.

Probele de compatibilitate. Cauciucul folosit trebuie să fie compatibil cu medicamentul conţinut în flacon şi să nu existe o interreacţie (tulbureală sau colorație). Tulbureala se poate datora unei extrageri a unor componenţi insolubili din cauciuc. Probele se referă şi la produsele oxidabile din cauciuc extrase de către soluţii. Sărurile de zinc liberate din cauciuc produc tulbureală prin interacţiune cu componenţii soluţiei.

Toxicitatea cauciucului. Diversele reţete de cauciuc pot conţine componenţi toxici, care cu timpul trec în soluţie, fiind extraşi de apă sau soluţia fiziologică (NaCl 0,9%). Cele mai bune materiale sînt cauciucul sintetic şi dopurile acoperite cu siliconă. Unul dintre toxici este disulfura de tetrametiltiouram.

Absorbţia bacteriostaticelor. Cei mai mulţi componenţi ai cauciucului absorb mai mult sau mai puţin bacteriostaticele şi antioxidanţii din soluţii. Are loc astfel o pierdere a sterilităţii şi a stabilităţii produsului. Absorbţia creşte cu temperatura. Tiomersalul este inactivat de ionii de zinc. Grupările sulfhidrice din cauciuc pot de asemenea inactiva antisepticii organomercuriali. Are importanţă şi suprafaţa de contact dintre cauciuc şi soluţie. Clorobutanolul se volatilizează prin porii cauciucului.

Străpungerea dopului. După înţeparea dopului, orificiul trebuie să se închidă bine şi să nu permită pătrunderea microorganismelor. În această privinţă cauciucul natural este mai bun decît cel sintetic.

Perforarea şi fragmentarea. Prin străpungerea dopului sau discului, fragmente de cauciuc nu trebuie să treacă în lichid sau să se fragmenteze şi, de asemenea, să nu pătrundă în acul pentru injecţii.

I. Popa

EFICACITATEA BACTERIOSTATICELOR ÎN SOLUŢII OFTALMICE, **K. Anderson, Susan Lillie, D. Crompton,** Pharm. J., 1964, nr. 6, p. 593—594.

Pentru evitarea multor neplăceri, soluţiile oftalmice şi loţiunile trebuie să fie sterile. De asemenea este necesar să se opereze aseptic pentru a evita o infestare ulterioară. Includerea unui bacteriostatic stabil este de preferat.

Studiul făcut de autori a avut drept scop determinarea capacităţii bacteriostaticelor folosite curent în soluţiile oftalmice. În acest scop au fost preparate 100 de diferite soluţii oftalmice care au fost sterilizate la autoclavă la 115° timp de 30 de minute sau în vapori la 98—100°. Contaminarea preparatelor s-a făcut cu *Staph.pyogenes*, *Proteus vulgaris* şi *Ps. pyocyanea*. Incubarea s-a făcut pe plăci de agar la 28° pe o perioadă de 11—14 zile. Ca substanţe bacteriostazice s-au folosit azotatul fenilmercuric 0,001—0,004%, hidroxibenzoatul de metil 0,1%, clorbutol 0,25—0,5%, clorhexidină, 0,005—0,01% şi cetrimid 0,005%.

Clorhexidina s-a dovedit eficace în 69 de formulări magistrale dintr-un număr de 75 cărora li s-a adăugat această substanţă.

Autorii au semnalat şi unele incompatibilităţi dintre agenţii bacteriostatici şi substanţele active din colire.

S-au formulat criteriile cerute pentru un bacteriostatic ideal : să fie compatibil chimic cu medicamentul din soluţia oftalmică şi să nu aibă nici un efect asupra activităţii lui farmacologice ; să aibă un spectru larg bacteriostatic şi o activitate bactericidă ; să fie uşor solubil în apă şi în soluţii tampon ; să nu aibă nici un efect asupra pH soluţiei şi asupra izotonicităţii sale : în concentraţiile folosite să fie netoxic şi neiritant faţă de ţesuturile oculare ; să fie activ şi stabil, chiar după o conservare îndelungată şi termostabil pentru a permite sterilizarea soluţiilor în autoclavă.

Clorhexidina îndeplineşte aceste condiţii cu excepţia incompatibilităţii cu sulfaţii ; aceştia pot fi înlocuiţi în multe formulări prin acetaţi. Un alt avantaj al clorhexidinei constă în proprietăţile sale fungistatice şi fungicide. Colirele cu acest agent îşi menţin proprietăţile farmacologice, nu produc nici iritaţie şi nici hipersensibilitate.

Alţi agenţi bacteriostatici folosiţi au unele dezavantaje. Astfel, clorbutolul este volatil şi nu poate fi folosit în ambalaje de material plastic şi îşi pier-

de activitatea în timp ; clorura de benzalkoniu dizolvă substanța intercelulară de legătură a corneei, pe cînd cetrimidul, în afara unei activități nesigure față de microorganismele gram-negative, este de asemenea vătămător pentru cornee. Clorocrezolul în concentrație de 0,1% și peste aceasta produce o durere arzătoare cînd este instilat în sacul conjunctival.

I. Popa

GUMA PANWAR CA AGENT DE SUSPENSIE ȘI DE EMULSIONARE, **S. B. Joshi, K. C. Varma,** Ind. J. Pharm., 1964, vol. 26, nr. 6, p. 175—177.

Semințele de panwar (*Cassia tora L.*) furnizează 7,65% gumă. Viscozitatea acesteia în mucilagiu 1% este de 21,9 față de aceea de acacia. pH mucilagului este de aproximativ 7.

Eficiența sa ca agent de suspensie (mucilagiu 1% și 1,5%) a fost încercată față de calomel, caolin și talc ; în această privință s-a dovedit superior gumei de guar, ghatti și acacia. Ca test s-a luat înălțimea stratului limpede de deasupra suspensiei după un interval de 24 de ore.

Eficiența de emulsionare a fost încercată față de parafina lichidă, ulei de terebentină și ulei de măsline. Faza uleioasă reprezenta 50% din volumul total, restul reprezentînd mucilagul și apa. Emulsiile au fost studiate cu privire la aspectul lor, timpul de scurgere și mărimea particulelor.

Emulsiile preparate cu guma acacia și ghatti erau albe și cu o aparență mai bună în comparație cu cele obținute cu guma guar și panwar. Emulsiile preparate cu guma panwar nu erau perfect albe, probabil datorită slabei colorații a înseși gumei ; cea cu ulei de măsline era slab galbenă. Separarea după 24 de ore de repaus era relativ mai mare la emulsiile cu guma panwar. Timpul de scurgere a fost determinat prin notarea timpului necesar scurgerii a 20 ml emulsie. Mărimea particulelor emulsiilor a fost determinată cu ajutorul unui micrometru adaptat la ocularul microscopului. Un ml din emulsie se diluează cu o soluție apoasă 50% de propilenglicol pînă la 100 ml și se măsoară mărimile a 100 de particule. S-a luat în considerare procentul particulelor sub 6 μ diametru.

Studiul a arătat că guma panwar are proprietăți de suspensie și dă emulsii cu o mare viscozitate.

I. Popa

COLORAREA SUPOZITOARELOR, **E. Spiess,** Dtsch. Apoth-Ztg., 1964, vol. 104, nr. 25, p. 837—840.

Autorul arată necesitatea colorării supozitoarelor din punctul de vedere estetic, psihologic și al siguranței (deosebirea supozitoarelor cu anumite compoziții, a celora destinate copiilor). Coloranții întrebuințați trebuie să fie numai aceia cuprinși în listele internaționale sau în diverse farmacopee. Pot fi folosiți, după caz, coloranți minerali (mai rar utilizați), coloranți vegetali sau coloranți organici de sinteză. Soluția de clorant sintetic (de obicei cei folosiți sînt solubili în apă) se încorporează în masa supozitoarelor cu ajutorul unui emulgator. În practica sa, autorul a folosit coloranți alimentari (roșu, galben, albastru, negru ca și β-caroten și riboflavină sintetică). Diverse nuanțe se obțin prin amestecarea a doi coloranți în proporții determinate.

Metoda practică de colorare a supozitoarelor constă în :

prepararea unei soluții apoase concentrate de colorant și încorporarea în masa supozitorului. Cînd prezența apei este dăunătoare, în sensul că hidrolizează substanța activă se va folosi un colorant solubil în grăsimi.

I. Popa

DOZAREA NICOTINAMIDEI ÎN PREPARATE FARMACEUTICE **J.P.S. Sarin, R. B. Chakravarty, G. K. Ray,** Ind. J. Pharm., 1964, vol. 26, nr. 6, p. 165—167

Multe preparate de complex B sau de polivitamine conțin și nicotinamidă, alături de un număr de ingrediente și agenți coloranți. Metoda colorimetrică elaborată pentru dozarea nicotinamidei constă în hidrolizarea acesteia, fie ca atare, fie după extragerea ei cu un amestec de acetonă, cloroform și alcool (4 : 2 : 1) și tratarea cu 1,2-naftochinosulfonat de sodiu pentru a obține o colorație portocalie-roșie. Este urmată legea Lambert-Beer pentru domeniul de concentrații de 200—500 μg ; maximum de absorbție este la 540 mμ. Prezența unor ingrediente, ca extractul de malț, extractul de ficat, ca și vitaminele B_1, B_2 și B_6 nu interferează în această metodă, ele fiind, în prealabil, îndepărtate, deoarece este extrasă numai nicotinamida.

Dozarea nicotinamidei din soluții și tablete (probe cu 5 mg substanță) : se aduce proba într-un balon cu șlif de 50 ml, se adaugă 2,5 ml HCl 3 N și se completează volumul cu apă la circa 10 ml. Se încălzește la reflux pe baia de apă (una oră), se răcește și se diluează amestecul cu apă la 50 ml (balon cotat). Se iau 3 ml, se adaugă apă pînă la 5 ml, apoi — sub continuă agitare și în picături — 3 ml Na_2CO_3 2 N, urmate de 1 ml soluție proaspăt preparată de 0,5% 1,2-naftochinonsulfonat de sodiu. După amestecare, soluția se ține o oră la 80°. Se răcește la temperatura camerei, se adaugă 1 ml acetonă, apoi 1,5 ml HCl 3 N (în picături) : se formează o colorație portocalie-roșie. Imediat se adaugă 0,5 ml tiosulfat de sodiu 0,1 N și se lasă pînă ce amestecul se schimbă într-o nuanță purpurie cu o aparență de slabă tulbureală. Tulbureala dispare la adăugarea de acetonă pînă la 20 ml.

Pentru prepararea scării-etalon se operează la fel, dar se iau în lucru 2, 3, 4 și 5 ml din soluția hidrolizată a nicotinamidei (5 mg).

În cazul preparatelor polivitaminate și de complex B, probele de analizat (cu 5 mg nicotinamidă) se aduc într-o pîlnie de separație și se adaugă 10 ml carbonat de sodiu 2 N. Amestecul se saturează cu clorură de sodiu și se extrage în trei rînduri cu cîte 30 ml solvent organic (amintit la început). Soluția se evaporă și reziduul după solvare se aduce în balonul de 50 ml ; se adaugă 2,5 ml acid clorhidric 3 N și se continuă cu operațiile indicate mai sus. Pentru dozare se iau 3 ml.

În cazul preparatelor care conțin și extract de ficat, se operează ca mai sus, dar cu două probe. Unul din reziduuri se dizolvă în 2,5 ml HCl_3N și 10 ml apă, se aduce într-un balon cotat de 50 ml și se completează cu apă pînă la semn. Absorbția acestei soluții nehidrolizate se scade din aceea a probei dozate.

Rezultatele obținute în toate aceste cazuri au fost satisfăcătoare.

I. Popa

PICĂTOARE PENTRU UZ FARMACEUTIC, **A. Mattei, S. Cocozza,** Boll. chim. Farm., 1963, nr. 6, p. 419

Autorii trec în revistă prevederile din farmacopeele de largă circulație cu privire la picătoarele pentru uz farmaceutic.

Atrăgînd atenția asupra unei lacune a tuturor farmacopeelor și anume faptul că nici una nu prevede „în mod clar și fără echivoc" ca toate picătoarele anexate specialităților produse de industrie să corespundă normelor descrise, autorii sugerează eventuala adaptare a unui aparat normat, ușor de realizat, și a unei tehnici adecvate, în scopul de a uniformiza proba prevăzută pentru controlul picătoarelor.

Se indică și se discută teoretic parametrii care pot influența dimensiunea picăturilor.

I. Cruceanu

STICLA NEUTRĂ, **G. Paoletti,** Boll. chim. farm., 1963, nr. 11, p. 757

Sticla neutră este, în general, un borosilicat. Rezistența ei trebuie să corespundă utilizării în domeniul farmaceutic pentru a asigura o cedare minimă și o comportare cît mai indiferentă față de produsele pe care le conține.

Caracteristicile sticlei neutre care determină folosirea ei sînt :

1. *Rezistența chimică.* Cea mai bună a fost asigurată de sticla borosilicat, deoarece anhidrida borică mărește rezistența acidă și hidrolitică, iar prin introducerea altor ioni se pot realiza condițiile de rezistență chimică necesară medicamentului. Importante mai sînt tratamentele termice și superficiale (mai ales recoacerea), siliconarea și sulfurarea.

2. *Transparența.* Introducerea unor oxizi în sticle borosilicate permite absorbția radiațiilor cu o lungime anumită de undă. Astfel, de exemplu, oxidul de ceriu permite absorbția selectivă a radiațiilor în U.V. și în domeniul vizibil, deși sticla obținută, în funcție de grosime, este ușor colorată sau incoloră, asigurîndu-se o perfectă protecție la lumină.

3. *Permeabilitatea la gaze.* Permeabilitatea la gaze este în funcție de structura sticlei, de gazele cu care vine în contact și de temperatură. Practic însă, această proprietate nu este luată în considerare, permeabilitatea sticlei avînd o valoare atît de mică, încît poate fi neglijată.

I. Cruceanu

APRECIEREA EMULGATORILOR ÎNTREBUINȚAȚI ÎN FARMACIE. V. APRECIEREA CAPACITĂȚII DE EMULSIONARE, **U. Boogs, H. Naumann,** Pharmazie., 1963, nr. 18, p. 750—754

Aprecierea emulgatorilor în ceea ce privește modul cum se pretează la prepararea emulsiilor farmaceutice este condiționată de o serie de factori, astfel încît nu se pot trage concluzii teoretice. Modul cum se comportă un emulgator și o apreciere calitativă nu se pot stabili decît din calitatea și stabilitatea emulsiei obținute. Prin calitate se înțelege aspectul și proprietățile de curgere a emulsiei, iar prin stabilitate proprietățile care rezultă din dispersarea uniformă a fazei discontinue și menținerea acestei stări de dispersare în timp.

Aceste proprietăți depind, între altele, de gradul de dispersie, de natura emulgatorului, de raportul de faze și de vîscozitatea fazei externe, alături de unii factori fizico-chimici ca : procese de absorbție, sarcini electrice, grupe polare etc.

Un procedeu pentru aprecierea emulgatorilor ar fi determinarea gradului de dispersie a fazei discontinue și stabilitatea, în timp, a emulsiei. În acest scop, în primul rînd, trebuie să se prepare, în condiții identice, emulsii bine omogenizate (în aparate de omogenizat), stabilind raporturile de concentrații optime emulgator-faze, asocieri de emulgatori etc.

Pentru stabilirea proprietăților fizice se poate recurge la gradul de dispersare, stabilirea stratificării, a separării fazelor la păstrare sau prin centrifugare, ca și a vîscozității emulsiilor. Gradul de dispersie se stabilește prin microfotografii.

Această lucrare nu rezolvă însă problema unei aprecieri juste și comparative a emulgatorilor, întrucît nu dă posibilitatea stabilirii unui indice de emulsionare a unui anumit emulgator. Se recomandă să se urmărească și lucrările anterioare și cele care urmează, întrucît lucrarea face parte dintr-un ciclu de cercetări amănunțite asupra acestei probleme.

N. Stanciu

CONSERVAREA PICĂTURILOR OFTALMICE, **M.R.W. Brown, I.N.S. Forster și colab., Pharm. J.,** 1964, nr. 192, p. 8.

Autorii discută proprietățile pe care trebuie să le aibă conservanții adăugați în soluții oftalmice, în legătură cu clorcrezolul prevăzut în acest scop de B.P.C. Folosirea clorcrezolului ca agent antibacterian și conservant în soluții oftalmice nu este cel mai indicat, datorită reacțiilor de iritare a ochiului pe care le produce.

Conservanții pentru soluțiile oftalmice trebuie să fie substanțe indiferente din punct de vedere chimic și mai ales să nu acționeze nociv asupra ochiului. În acest scop, se folosesc, în prezent, substanțe diferite, a căror acțiune și comportare este discutată.

Clorura de benzalconium, cercetată *in vitro* și *in vivo*, ar fi, după rezultatele obținute, cea mai indicată. Totuși, sărurile de amoniu cvaternar trebuie folosite cu atenție și selectiv, deoarece la întrebuințare îndelungată pot apărea leziuni ale corneei.

Alături de clorura de benzalconiu, discutată mai detaliat se indică și folosirea de clorhexidină, tiomersal și alcool fenilic.

Cercetările cu clorhexidină sînt amintite și în alte lucrări, fiind recomandată ca unul din cei mai buni conservanți.

La folosirea de conservanți trebuie să se recurgă numai în cazul în care soluțiile oftalmice sînt preparate ca „multidoze" și nu sînt sterilizate.

N. Stanciu

ACȚIUNEA BACTERIOSTATICELOR ÎN PICĂTURI OFTALMICE, **K. Anderson, D. Krimpton,** Pharm. J., 1964, nr. 192, p. 593—594.

În lucrare se discută, în special, pretarea clorhexidinei ca bacteriostat în soluții oftalmice.

Comparativ cu azotatfenilul mercuric 0,001—0,004%, p-hidroxibenzoatul de metil 0,1%, clorbutanolul 0,25—0,5% și cetrimidul 0,005%, clorhexidina — în concentrații de 0,005—0,01% — s-a dovedit a fi un conservant aproape ideal pentru soluțiile oftalmice. În soluții infectate cu diferite microorganisme (*Staphylococcus pyogenes, Proteus vulgaris, Proteus pyocyanea*), clorhexidina s-a dovedit a fi activă în 69 din 75 de cazuri. Ea îndeplinește, practic, condițiile prevăzute pentru conservanți, în ceea ce privește compatibilitatea chimică cu substanțele active cu care se asociază în soluții ; nu antrenează modificări ale acțiunii farmacologice a substanțelor din soluție ; nu are o acțiune proprie ; este ușor solubilă în apă și în soluții-tampon ; nu influențează pH so-

luţiilor oftalmice; are o mare acţiune bacteriostatică şi parţial bactericidă; nu este toxică şi nu acţionează iritant asupra ochiului. În soluţii cu metilceluloză se comportă însă ca şi alţi conservanţi adică datorită unor procese de adsorbţie nu acţionează bacteriostatic.

Soluţiile conservate cu clorhexidină pot fi păstrate mult timp, fără a se inactiva şi, de asemenea, pot fi sterilizate la cald.

N. Stanciu

INFLUENŢA STABILIZANŢILOR NEIONOGENI ASUPRA SOLUBILITĂŢII SULFANILAMIDEI, **M. N. Kaawan, R. Taniashi** şi colab., Sci Pharm., 1964, nr. 32, p. 271—279

Dizolvarea prin intermediu, aplicată în unele soluţii farmaceutice, poate fi definită ca trecerea spontană a unor molecule solubile în apă în soluţii apoase de solubilizant, cînd se stabileşte o soluţie stabilă din punct de vedere termodinamic. În unele lucrări, care se ocupă de această problemă, solubilizarea este caracterizată, fie prin fenomene micelare, fie prin formare de complecşi.

Solubilizarea sulfamidelor în prezenţă de *Tween* a fost cercetată şi de alţi autori, stabilindu-se că numai sulfonamida se solubilizează în cantitate mare.

Autorii controlează solubilizarea sulfanilamidei în prezenţă de polietilenglicoli şi de *Tween*, căutînd să explice şi mecanismul de solubilizare. Datele experimentale obţinute permit următoarele concluzii practice:

— sulfanilamida se solubilizează în prezenţă de polietilenglicol; solubilitatea în polietilenglicol 400 este de aproximativ 15%; în 10% polietilenglicol în apă solubilizarea creşte în funcţie de greutatea moleculară a solubilizantului, fiind de 5,57% în polietilenglicol 400, de 20,5% în polietilenglicol 4 000 şi de 21,8% în polietilenglicol 6 000.

— *Tween* 80 dizolvă 30% sulfanilamidă; în concentraţii de la 0,1 la 4% *Tween* în apă, solubilitatea creşte destul de puţin, de exemplu la 24° de la 7,17% la 10,85%.

Mecanismul de solubilizare prin *Tween* este explicat astfel:

— moleculele de solubilizant care sînt amfifile formează un complex cu gruparea hidrofilă a moleculei polare de sulfanilamidă. În acest complex intră întreaga moleculă de solubilizant. Solubilizarea poate fi interpretată şi ca o funcţie micelară, moleculele de sulfanilamidă fiind adsorbite pe suprafeţele polare ale miceliilor. Totuşi această interpretare nu este sprijinită de date experimentale. Dacă solubilizarea ar avea loc ca o funcţie micelară, ea ar trebui să prezinte o concentraţie micelară critică, puţin influenţată de temperatură. La temperaturi mai înalte (60°), sulfanilamida se dizolvă în soluţii 4% de *Tween* cu 65,3% mai mult decît la rece şi se menţine în soluţie după 7 zile la 23°. Această comportare face mai verosimilă interpretarea solubilizării ca formare de complecşi solubili.

Solubilizarea cu *Tween* sau cu polietilenglicoli poate servi, după caz, în practică, în vederea obţinerii unor soluţii mai concentrate de sulfanilamidă.

N. Stanciu

CERCETĂRI ASUPRA ACŢIUNII RADIAŢIILOR γ ASUPRA SOLUŢIILOR APOASE DE ACID p-AMINOBENZOIC, **P. H. Marriott**, J. Pharm. Pharmacol., 1963, nr. 15, p. 666—670

În ultimii ani, pentru soluţii injectabile care conţin substanţe termolabile s-a experimentat sterilizarea cu radiaţii γ. Aceste radiaţii, în anumite limite de posibilitate, distrug microorganismele în condiţii de temperatură normală.

Calea cea mai importantă prin care particulele de energie superioară sau fotonii reacţionează cu materia constă în interacţiunea cu învelişul electronic al moleculelor. Cînd energia este absorbită, electronii sînt îndepărtaţi, pentru a produce ioni, şi în acelaşi timp prin ruperea unor legături se formează radicali liberi. Particulele astfel formate sînt deseori nestabile şi se descompun, avînd ca rezultat o dispersare rapidă a energiei, cu formare de radicali sau molecule excitate. Procesul de sterilizare cu ajutorul radiaţiilor γ este explicat prin cîteva ipoteze destul de reale.

Pentru a urmări, însă, comportarea substanţelor din soluţii faţă de aceste radiaţii, trebuie analizaţi o serie de parametri pentru fiecare caz în parte. Unele din modificările care ar putea surveni se pot prevedea. Astfel, modificările care rezultă sub acţiunea radiaţiilor γ asupra soluţiilor apoase de acid p-aminobenzoic sînt datorite unor procese de oxidare-reducere, dezaminare şi decarboxilare. Cantităţile relative de produşi de descompunere nu pot fi însă prevăzute.

Autorul cercetează soluţii de acid p-aminobenzoic pe care le supune radiaţiilor de la o sursă de 250 c Co-60. Rezultatele obţinute indică, totodată, şi

comportarea esterilor de acid p-aminobenzoic, dintre care cel mai folosit este procaina.

În soluții egale de concentrații 0,3% s-a barbotat — într-un grup — oxigen și s-a supus unei doze de aproximativ 2 megarad., iar în alt grup, azot, supunîndu-se unei doze de aproximativ 4 megarad. Decelarea substanțelor de descompunere s-a făcut cromatografic. Soluțiile în care s-a barbotat oxigen după tratamentul cu radiații γ au o colorație brună. Prin cromatografie, s-a identificat prezența acidului p-aminobenzoic. În cele în care s-a barbotat azot soluțiile au o colorație brună și conțin în suspensie un precipitat alb. Prin cromatografie s-a stabilit prezența acidului 4-amino-3-hidroxibenzoic. Aceste rezultate concordă cu cele obținute și de alți autori și se consideră ca fiind datorite intermediar radiolizei cu formare de apă oxigenată în prezența oxigenului sau derivați difenilici în lipsa oxigenului. Se interpretează, teoretic, formarea derivaților determinați.

Rezultate similare obținute și pe tirozină, fenilalanină, nitrobenzen arată că sterilizarea prin radiații γ a soluțiilor injectabile trebuie verificată anterior spre a evita descompunerile.

N. Stanciu

DIRECTIVE NOI ASUPRA STERILIZĂRII MEDICAMENTELOR DUPĂ FARMACOPEEA AUSTRIACĂ A IX-a, **P. Frank.**, Pharm. Ztg., 1963, nr. 108, p. 99—103.

Farmacopeea austriacă a IX-a, intrată în vigoare la 1.VII.1960, deși prevede monografii detaliate numai pentru 9 preparate, indică, la numeroase substanțe, concentrațiile soluțiilor și modul de sterilizare, iar la capitolele de generalități prevede o serie de condiții în legătură cu modul de lucru, controlul recipientelor și tratamentul lor înainte de umplere, procedeele de sterilizare, respectiv tratamentul antimicrobian, controlul sterilității și conservarea.

Pentru practica farmaceutică, unele indicații date în lucrare și comentate sînt deosebit de interesante.

În primul rînd, autorul atrage atenția că pentru prepararea și umplerea în serie a produselor injectabile sînt necesare laboratoare speciale, precizînd că acestea trebuie să fie izolate de alte camere, să aibă aerisirea cu aer filtrat sub presiune ușoară, iar personalul să nu intre în aceste încăperi decît cu îmbrăcăminte de laborator. Personalul trebuie să poarte măști de față, mai ales la preparări aseptice, iar laboratoarele să fie sterilizate cu raze U.V., timp de 30 de minute, înainte de începerea operațiilor.

La prepararea soluțiilor, se prevede că soluțiile apoase care se aplică în cantități mai mari de 15 ml să fie izotonice. Acest lucru este în special necesar pentru perfuzii. Pe cît posibil, pH să se ajusteze în funcție de scopul urmărit. În Farmacopeea austriacă a IX-a este dat un tabel de 113 substanțe cu concentrațiile la care sînt izotonice sau după concentrația prescrisă să se poată calcula ușor izotonic.

Soluțiile injectabile se pot introduce în flacoane pentru doze multiple numai în anumite condiții. Aceste soluții trebuie să conțină conservanți și să fie folosite cel mult 3 zile de la prima prelevare. Ele nu se pot aplica în doze mai mari de 15 ml intravenos sau de 5 ml în țesuturi.

Fiolele și flacoanele, ca și dopurile trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzute și sînt indicate procedeele de sterilizare.

Între condițiile speciale se prevede folosirea apei pentru injecții, la care se dă modul de preparare și condițiile de dezaerare a apei cu azot. Glucoza și levuloza sînt prevăzute în monografii speciale „pentru injecții". La clorura de sodiu se prevede că încălzirea la 250°, timp de 30 de minute, o face apirogenă.

Oleul pentru injecții este neutralizat prin spălări cu alcool, deshidratat pe sulfat de sodiu și sterilizat prin încălzire timp de 2 ore la 160°.

Ca tratamente antimicrobiene se prevede încălzirea umedă la 100, 110, 120, 140°, iar cea uscată la 140 și 160°. De asemenea, se amintește filtrarea prin filtre bacteriene. Timpul de încălzire se socotește numai după ce materialul a atins temperatura indicată.

Potrivit indicațiilor farmacopeei, numai încălzirea în autoclav la 140°, timp de 20 de minute, încălzirea în etuvă la 160°, timp de 2 ore, și flambarea sînt considerate ca procedee care duc la sterilizare. Pentru soluții apoase sînt amintite substanțe conservante și concentrațiile care se pot folosi. Se precizează cazurile cînd nu se admite adăugarea de conservanți.

Controlul soluțiilor injectabile se referă la o închidere etanșe la substanțe străine în suspensie, la sterilitate și pentru substanțe pirogene. Se precizează condițiile de etichetare și conservare. Într-un tabel sînt sistematizate sub-

stanțele care au indicații de prelucrare în soluții injectabile cu temperatura de sterilizare și observații în legătură cu pH și stabilizare.

N. Stanciu

STERILIZAREA INJECȚIILOR DE COLCHICINĂ, **G. Smith, J. M. Bullivant**, J. Pharm. Pharmacol., 1963, nr. 15, p. 925—965

Colchicina este întrebuințată în crizele acute de gută. Administrarea sub formă de comprimate duce la un efect rapid, dar este însoțită de tulburări gastrointestinale, motiv pentru care se preferă administrarea sub formă de injecții intravenoase, în concentrații de 0,1% în soluții izotonice. Deoarece colchicina, în anumite condiții de hidroliză acidă, se demetilează și formează colchicina inactivă, iar la lumină (u.v.) trece în izomerul lumicolchicină, s-a cercetat comportarea la sterilizare a soluțiilor de colchicină.

Soluții de 0,1% colchicină izotonizate cu clorură de sodiu au fost încălzite la 115° în autoclav, timp de 30 de minute și timp de 3 ore. În primele soluții nu s-a observat nici o modificare ; în cele încălzite timp de 3 ore, soluțiile se tulbură fără a se identifica produși de descompunere, în special colchiceină ; pH-ul soluțiilor a fost cuprins între 5,9 și 6,5, respectiv 5,7 și 6,2. Într-o scară de pH de la 4 la 10, de asemenea, nu s-au observat descompuneri. La pH = 3 se observă o descompunere de 2,4%. Soluțiile încălzite 30 de minute la 100°, în prezență de 0,001% azotat fenilmercuric, nu prezintă tulbureli sau colorații.

La prepararea la rece cu filtrare, colchicina se poate asocia cu 0,5% fenol sau alcool benzilic 1%. Prin încălzire, în prezența acestor conservanți, nu intervin modificări. În prezență de 0,3% crezol sau 0,1% clorcrezol, atît la rece, cît și la cald, apar tulbureli.

Prin conservare la întuneric la 0—37° soluțiile se păstrează 6 luni incolore, pH se modifică foarte puțin. La lumină se observă modificări de culoare și separare de cristale, datorită formării colchicinei și lumicolchicinei ; pH scade, de exemplu, de la 6,2 la 3,9. Soluțiile preparate în prezență de conservanți se comportă în mod identic.

Colchicina s-a determinat cromatografic ; colchiceina s-a separat și dozat colorimetric ; lumicolchicina s-a identificat spectrofotometric.

N. Stanciu

STABILITATEA INJECȚIILOR DE ADRENALINĂ. COMPARAREA METODELOR DE CONTROL CHIMIC ȘI BIOLOGIC, **K. Cecke-Hansen, E. Drottning, Aarnas** și colab., J. Pharm. Pharmacol., 1963, nr. 15, p. 804—809

Lucrarea urmărește, practic două aspecte : pe de o parte stabilitatea soluțiilor injectabile de adrenalină, iar pe de alta compararea rezultatelor chimice și biologice obținute la determinarea adrenalinei din soluție.

Stabilitatea adrenalinei s-a urmărit pe soluții 1‰ aduse la pH=3,0 cu acid clorhidric și la pH 3,6 în prezența metabisulfitului de sodiu, precum și de soluții cu 0,03‰ adrenalină în prezență de 2% clorhidrat de procaină în aceleași condiții de pH și stabilizant.

Cele patru serii de soluții au fost preparate aseptic, înfiolate și din fiecare serie o parte a fost păstrată ca atare, alta încălzită la 100°, timp de 20 de minute, respectiv la 120°, timp de 20 de minute. Toate probele au fost menținute la 4° și verificate după 6 și 20 de luni de la preparare. În toate probele s-a verificat pH, culoarea, dozîndu-se adrenalina comparativ, prin două metode chimice și două biologice.

Prepararea soluțiilor de adrenalină la pH=3,0—3,8, admisă de farmacopeea norvegiană, reprezintă limita la care oxidarea și racemizarea adrenalinei este minimă și este considerată, în general, la pH la care stabilitatea este optimă. Prelucrarea soluțiilor la pH=3,0, în prezența acidului clorhidric, după datele experimentale, arată o inactivare destul de redusă, chiar după o păstrare de 20 de luni la 4°. Prin dozarea chimică a adrenalinei, pierderile în adrenalină sînt minime și sub 10%, chiar dacă soluția a fost sterilizată la 120°. Prin determinările biologice, se stabilesc, de asemenea, inactivări la fel de reduse. Deși soluțiile de adrenalină după 6 sau 20 de luni de conservare sînt colorate în roșu slab, cele neîncălzite în brun, cele încălzite la 100° și cele încălzite la 120° prezintă un precipitat, determinările chimice și biologice nu arată decît inactivări minime.

Soluțiile în care este preparat metabisulfitul de sodiu, prezintă, practic, inactivări și mai reduse și se păstrează incolore, timp de 20 de luni, chiar în soluțiile încălzite la 120°.

În aceste soluții, foarte probabil se formează un sulfonat de adrenalină inactiv din punct de vedere fiziologic, derivat izolat din soluții de adrenalină.

Totuşi, chiar în determinările biologice, nu se decelează o inactivare corespunzătoare.

În cazul în care adrenalina se folosește în diluție mare și în prezență de procaină, inactivarea decelată, atît chimic, cît şi biologic, este mult mai mare, fiind de aproape 30% la soluțiile încălzite la 100° și de peste 30% la cele încălzite la 120°, după o conservare de 20 de luni. Inactivarea și în acest caz este mai scăzută dacă se lucrează în prezența metabisulfitului de sodiu. În primul caz, colorația soluției este galbenă, în ultimul, soluţiile sînt incolore.

În soluțiile de procaină-adrenalină, în afară de o descompunere mai avansată a adrenalinei, are loc la încălzire și dedublarea hidrolitică a procainei cu formare de dietilaminoetanol. Procesele sînt favorizate de prezența aerului.

În ceea ce privește metodele de control, metoda colorimetrică de oxidare a adrenalinei la adenocrom cu fericianură de potasiu în mediu acid nu se pretează bine la dozări, întrucît nu separă adrenalina de adrenalina alterată. Metoda fluorometrică, în care adrenocromul este trecut în adrenolutină în prezență de alcalii concentrați dă rezultate apropiate de metodele biologice. Metodele biologice dau diferențe între ele, care, însă, în limitele erorilor, se compensează, deoarece se lucrează în prezență de etaloane.

N. Stanciu

DIZOLVANŢI NEAPOŞI FOLOSIŢI ÎN PREPARATE PARENTERALE, **A. J. Spiegel, M. M. Noseworthy,** J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 917—927

În unele cazuri, la prepararea soluțiilor injectabile, din motive fizicochimice (solubilitate, reacții de hidroliză), este necesar să se recurgă la dizolvanți anhidri ; de asemenea, se recurge la astfel de dizolvanți din motive de conservare, de dispersare uniformă, în scopul evitării folosirii suspensiilor apoase, pentru a se obține o acțiune prelungită și mai ales cînd natura substanței nu se pretează la prelucrarea într-un sistem apos. La alegerea dizolvanţilor anhidri, trebuie să se țină seama ca aceștia să fie netoxici, neiritanți, fără acțiune locală şi mai ales să nu aibă o acțiune farmacologică proprie. În cazul în care dizolvantul anhidru poate mări activitatea medicamentului, este necesară adaptarea dozei la noile condiții.

Un dizolvant anhidru care corespunde condițiilor farmacologice trebuie să îndeplinească și o serie de condiții fizicochimice :

— să nu reacționeze cu acizi sau cu baze ;

— să fie stabil în condițiile normale de prelucrare în forma farmaceutică ;

— să aibă o vîscozitate convenabilă, care să permită o aplicare normală;

— să rămînă lichid la variațiile normale de temperatură ;

— să aibă un punct de fierbere destul de ridicat pentru a putea fi sterilizat ;

— să se amestece cu apă și lichidele din organism ;

— să aibă un grad de inflamabilitate foarte scăzut ;

— să aibă o puritate constantă și să se poată procura ușor.

Un dizolvant care să îndeplinească toate aceste condiții nu există, motiv pentru care la alegerea unui dizolvant anhidru trebuie să se facă un compromis între proprietățile lui și cele care interesează în preparare în funcție de substanță.

Tehnica modernă a produs numeroși dizolvanți anhidri, dintre care unii se pot folosi în preparatele parenterale, alături de uleiul folosit de mult în acest scop. În lucrare se discută proprietățile fizico-chimice, toxicitatea și aplicațiile cîtorva dizolvanți anhidri experimentați și introduși în prepararea soluțiilor și suspensiilor injectabile și se dau exemple de astfel de medicamente. Cîteva date mai caracteristice sînt rezumate mai jos :

Uleiurile vegetale, relativ netoxice, provoacă, la unii bolnavi, reacții alergice, de multe ori dau reacții locale, chisturi și granuloame, uneori lezări ale nervilor. Majoritatea substanțelor active sînt puțin solubile în ulei. Uneori substanțele se dizolvă în prezență de oleat de etil, miristat de izopropil, benzoat de benzil, alcool benzilic. Soluțiile nu se aplică intravenos. Se folosește ca dizolvant pentru hormoni menadionă, dimercaptol, calciferol.

Oleatul de etil are proprietăți asemănătoare uleiurilor grase, dar este mai puțin vîscos. Dizolvă mai bine multe substanțe active, este resorbit ușor de țesuturi. Unii hormoni au în oleat de etil o acțiune mai bună decît în uleiurile vegetale.

Miristatul de izopropil are proprietăți asemănătoare uleiurilor grase, nu rîncezește ; toxicitate foarte scăzută, neiritant și nesensibilizant, dizolvant bun pentru hormoni.

Benzoatul de benzil în concentrații pînă la 10% (uneori 30—50%) este folosit ca solubilizant pentru dimercaprol în uleiuri.

Dioxolanii reprezintă un grup de dizolvanți sintetici, dintre care 2,2-dimetil-1,3 dioxolan-4-metanol sau Solketalul este netoxic, neiritant, miscibil cu apă, incolor, inodor, stabil la conservare, cu vîscozitate mică ; p.f.=82—83°. Dioxalanii, în general, produc unele reacții trecătoare asupra sistemului nervos central, în doze mici sînt netoxici și fără reacții locale.

S-a patentat folosirea ca dizolvant pentru tetraciclina parenterală.

Glicerolformolul. Studiat mai puțin parenteral, solvent netoxic.

Glicofenolul. Toleranța și toxicitatea în soluții diluate bune. Dizolvant bun pentru acetilcolină, care în propilenglicol nu este stabilă.

Dimetilacetamida. Miscibilă cu apa și dizolvanții organici, toxicitate redusă. Ca dizolvant pentru oxitetraciclină, bine tolerat și stabil timp de 2 ani, la temperatură normală ; la fel pentru cloramfenicol, care în diluții cu soluții de glucoză se poate aplica și intravenos. În concentrații mari, este toxică, producînd halucinații.

Carboxamida acidului lactic. Lichid siropos, miscibil cu apa, netoxic. Ca dizolvant pentru oxitetraciclină este stabil și bine tolerat. Nu este dureros la aplicare, dă ușoare reacții trecătoare.

Lactatul de etil. Lichid miscibil cu apa, în care se descompune parțial, intradermic iritant. Dizolvant pentru estronă în ulei.

Polietileniglicoli. Dizolvant bun pentru barbiturice, care pot fi sterilizate în autoclav. Stabilitate bună. La aplicare mai iritanți decît soluțiile apoase. Nitrofurantoina dizolvată în polietilenglicoli este mai toxică decît în soluții apoase. În produsele injectabile din comerț se află în concentrații de 10—30%.

Glicerolul este bine suportat în soluții diluate. În concentrații mari (peste 50%) modifică unele procese osmotice, simptome de paralizie. Solubilizant pentru glicozizii digitalici.

Propilenglicolul, preconizat pentru soluții injectabile de barbitali este puțin toxic, chiar în doze mari. Are o acțiune locală neglijabilă.

Această gamă mare de dizolvanți anhidri arată multiplele posibilități de prelucrare a unor substanțe, care nu pot fi dizolvate în apă.

N. Stanciu

PREPARAREA DISPERSIILOR PARENTERALE, **F. J. Macek,** J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 694—699

În această lucrare se discută probleme de preparare și stabilizare a dispersiilor coloidale, emulsiilor și suspensiilor parenterale, ilustrate cu exemple din practică.

Pentru a preciza noțiunile, se definesc dispersiile moleculare, coloidale, emulsiile și suspensiile ; se arată mecanismul de solubilizare ca funcție a interacțiunii dintre dizolvant și substanța de dizolvat, modul cum intervin legăturile ionice și punțile de hidrogen în dizolvare, ca și condițiile nou-create în cazul unor solubilizări prin intermediu. În cazul sistemelor coloidale, se face separarea, în funcție de proprietăți, în coloizi hidrofili și hidrofobi. La fel se precizează condițiile de emulsionare și prelucrarea în suspensii.

Alegerea formei active a substanțelor prelucrate sub formă de medicamente injectabile este legată de acțiunea lor. Pentru numeroase substanțe insolubile în apă s-au realizat compuși hidrosolubili care sînt activi și stabili în apă. Astfel, se pot aminti derivați de corticosteroizi și de antibiotice. În alte cazuri, din considerații de stabilitate, se recurge, în schimb, la substanțe insolubile, care se aplică sub formă de suspensii, cînd, după caz, pot interveni și acțiuni mai prelungite. Prepararea unor substanțe sub formă de dispersii mecanice impune să se recurgă și la alte substanțe ajutătoare, care să favorizeze stabilitatea dispersiilor. Aceste substanțe ajutătoare trebuie să îndeplinească cel puțin următoarele condiții :

— să fie netoxice, neantigene, nepirogene, nehemolitice și neiritante ;

— să fie active ca dispersanți și stabilizanți în cantități mici ;

— să fie stabile la conservare și la sterilizare.

Alegerea acestor substanțe trebuie făcută după experimentare pe animal și clinic, întrucît unele din ele, folosite de exemplu pe cale bucală, nu se pot aplica și parenteral.

Prepararea dispersiilor mecanice ridică o serie de probleme tehnice mai ales în ceea ce privește sterilizarea și apirogenitatea. Din acest motiv, se impune o aparatură adecvată și condiții speciale de lucru.

În multe cazuri, de exemplu, la prepararea de suspensii trebuie să se lucreze în condiții aseptice și chiar substanța să fie prelucrată special pentru acest scop. Astfel, acetatul de cortizon — ca

și alți corticosteroizi — trebuie cristalizat în anumite condiții, spre a se obține produși polimorfi stabili în apă, și apoi sortat la un anumit diametru a particulelor. In cazul în care acetatul de cortizon este agitat în mod aseptic cu apă care conține polisorbat 80, se obține o suspensie în care 90% din particule au un diametru sub 10 μ. În alte condiții de lucru (prin încălzire), substanța poate să-și modifice forma și mărimea cristalelor și implicit și acțiunea terapeutică.

Sub forma de dispersii coloidale parenterale se prelucrează azi numeroase produse : ser albumine, fibrinogen, diferite globuline, fibrinolizina umană, insulina, corticotropina, diferite proteine și peptide hidrofile obținute din sînge sau din surse naturale etc.

Un deosebit interes îl prezintă și dispersiile coloidale obținute prin solubilizarea coloidală a unor molecule organice hidrofobe cu diferiți tensioactivi, cum ar fi dispersii apoase de vitamină A și de vitamină K. Substanțele solubilizante trebuie alese în funcție de natura substanțelor active.

Tensioactivii ionogen inactivi lipofili favorizează solubilizarea substanțelor slab polare, pe cînd tensioactivii ionogen inactivi hidrofili, favorizează solubilizarea substanțelor hidrofobe puternic polare. Din punct de vedere preparativ, asocierea de doi sau mai mulți tensioactivi acționează mai bine decît unul singur. Deși numărul de soluții coloidale preparate în acest mod este încă redus, există numeroase posibilități de aplicare pentru a dispersa în apă substanțe insolubile hidrofobe sau de a stabiliza unele substanțe. In unele cazuri, între tensioactivi și substanțele active se formează complecși mult mai stabili.

Emulsiile parenterale sînt folosite încă rar. Totuși emulsii parenterale sînt studiate cu mult interes clinic (emulsie de vitamină K — Mefiton). Emulsiile necesită condiții speciale de lucru, pentru a asigura o dispersare a particulelor între 1 și 5 μ și o stabilitate sigură. Stabilizarea emulsiilor injectabile prezintă încă multe aspecte nerezolvate, atît în ceea ce privește emulgatorii reduși la număr care pot fi folosiți, cît și a sterilizării și conservării.

Suspensiile parenterale mai cunoscute sînt cele de săruri de bismut în ulei, alături de care s-au impus în terapie suspensii de hormoni și antibiotice.

Ca agenți de suspensie în cazul substanțelor hidrofobe, rezultate bune s-au obținut cu sorbitol, Tween și carboximetilceluloze, care pot fi aplicate parenteral.

Agenții de suspensie trebuie să corespundă unei serii de condiții, dintre care se amintesc mai ales următoarele :

— nu trebuie să reacționeze fizic sau chimic cu substanțele active ;

— să nu favorizeze creșterea cristalelor ;

— nu trebuie să aibă o acțiune proprie ;

— să favorizeze dispersarea substanței solide după sedimentare.

Este demn de amintit că în unele suspensii concentrate, peste 35% substanță solidă prezintă alte proprietăți decît suspensiile obișnuite.

Problema cea mai importantă, și nerezolvată încă la prepararea suspensiilor, este sterilizarea.

N. Stanciu

STERILIZAREA, DEZINFECTAREA, CONSERVAREA TERMINOLOGIE ȘI REALITATE, **M. Gay, B. Fust,** Pharm. Acta helv., 1963, nr. 38, p. 641—654

Măsurile antimicrobiene sub aspect farmaceutic și medical, numite în general sterilizare, au ca scop înlăturarea microorganismelor de pe instrumente sau preparate, care vin în contact sau pătrund în corpul omenesc.

Între măsurile folosite și rezultatul obținut nu se face o delimitare destul de clară. Astfel, noțiunile de sterilizare, pasteurizare, tindalizare, conservare etc. se folosesc de multe ori în mod greșit.

Sterilizarea în sensul microbiologic înseamnă acțiunea prin care se suprimă orice formă de viață microbiană. Această noțiune se aplică în mod greșit și la unele procedee folosite în practică, deoarece, teoretic, preparatele obținute după aplicarea unui anumit procedeu (tindalizarea sau filtrarea aseptică), nu sînt sterile.

Noțiunea de sterilizare sub aspect farmaceutic trebuie să aibă un înțeles absolut și nu se poate raporta decît la procedee care duc la o eficacitate absolută de distrugere sau înlăturare a tuturor microorganismelor.

In farmacopeele moderne, discuțiile asupra sterilizării se duc cu o deosebită atenție, fiind propuse chiar denumiri noi, ca tratamente antimicrobiene, prin care se precizează, după caz, procedeul aplicat.

Studii recente au arătat că un grup întreg de spori sînt termorezistenți, de

exemplu 6 ore la 120° sau chiar 6 ore la 134° la încălzirea umedă și peste 30 de minute la încălzirea uscată la 180°. Dintre exemplele citate tabelar în lucrare se pot aminti :

— sporii de *Bacillus anthracis:* căldură umedă 100°, 10 minute ; căldură uscată 170°, 10 minute ;

— sporii *Telurici nativi* : căldură umedă 120°, 8 minute ; căldură uscată 180°, 30 de minute ;

— sporii cu o înaltă termorezistență : căldură umedă 120°, 24 de ore ; căldură uscată, nestabilit.

Dacă, totuși, numărul imens de soluții injectabile care se aplică zilnic corespunde unor teste de control al sterilității și nu duce la accidente, aceasta se datorește, pe de o parte, respectării și aplicării unor condiții tehnice de preparare, care evită — în mare măsură — o infectare mai avansată a soluțiilor, iar pe de alta faptului că microorganisme termorezistente se găsesc foarte rar în substanțele și dizolvanții folosiți sau în spațiile de lucru, pentru a putea infecta accidental preparatele. Evitarea unor infectări accidentale și aplicarea unor procedee combinate pot duce la soluții care să asigure, practic, sterilizarea.

Acest lucru este cu atît mai important, cu cît cele mai multe procedee, în parte, nu asigură o eficacitate sigură, iar o depășire a anumitor limite legate de procedeul respectiv nu este posibilă (încălziri la temperaturi mai înalte, concentrații mari de conservanți).

Astfel, „metoda aseptică" are mai mult o valoare teoretică, întrucît, practic, nu este posibilă realizarea unor condiții care să ducă la o sterilizare absolută. „Sterilizarea prin filtrare" separă mecanic microorganismele, dar nu îndepărtează virusurile, iar lichidele filtrate pot fi contaminate prin manipulările ulterioare. „Sterilizarea chimică" este și ea limitată, pe de o parte, din cauza eficacității diferite a substanțelor bactericide față de microorganisme, iar pe de alta, din cauză că nu se poate trece peste o anumită concentrație de conservant fără a se resimți acțiunea lui proprie. Ca exemplu în acest sens se poate aminti că *Salmonella typhi* este omorîtă în 30 de minute de fenolul 1%, pe cînd sporii de *Bacillus anthracis* rezistă 24 de ore în fenolul 5%.

Dezvoltarea tehnicii prin aplicarea radiațiilor neionizante, care distrug microorganismele cele mai termorezistente, deschide un cîmp nou de investigație, însă acest procedeu costisitor nu se poate aplica decît de către industrii specializate în acest domeniu și numai după îndelungate cercetări care să stabilească dacă nu intervin alte modificări nedorite în moleculele substanțelor supuse acestor tratamente.

N. Stanciu

PREPARAREA SOLUȚIILOR DE UREE PENTRU APLICAREA INTRAVENOASĂ, **J. Meinhard**, Pharmazie., (Praxis. nr. 7) 1963, nr. 18, p. 147—148

În tratamentele edemelor creierului, se urmărește să se realizeze, cu ajutorul perfuziilor, o diferență de presiune osmotică între sînge și lichidele din țesuturi, care să ducă la o deshidratare parțială a celulelor. În acest scop, trebuie folosită o soluție hipertonică. În ultimul timp, s-au obținut rezultate terapeutice bune prin tratamente de fructoză, zaharoză sau manitol, asociate cu uree. Acestor substanțe, contrar glucozei, le lipsește capacitatea de a străbate repede membrana celulară, astfel încît realizează o diferență osmotică de durată între ser și lichidul celular, care duce la o difuziune a lichidului din țesuturi spre sînge. Din acest motiv, soluțiile de uree sînt prescrise tot mai des în aceste tratamente.

Soluțiile de uree nu se pot steriliza în mod obișnuit la cald și, de asemenea, ele au o conservare limitată. Ureea în soluții apoase hidrolizează descompunîndu-se în bioxid de carbon și amoniac.

$$O=C\begin{matrix}\nearrow NH_2 \\ \searrow NH_2\end{matrix} + H_2O \rightarrow CO_2 + 2\ NH_3$$

Viteza de descompunere este în funcție de temperatură. La sterilizarea în autoclav, ea are loc foarte repede ; la rece procesul are loc încet. Ținînd seama de această proprietate, ar fi indicat ca ureea sterilizată să fie dizolvată numai în momentul aplicării, procedeu care se aplică uneori și pentru PAS sodic. Realizarea unor produse de uree uscată și sterile în flacoane, de exemplu prin liofilizare, este însă mai complicată. Din acest motiv, este mai convenabil să se prepare soluții de uree prin filtrarea prin filtre biologice. Ca formulă de preparare s-a experimentat următoarea soluție :

Uree	75,0
Soluție de invertoză 10%	la 250 ml

Experimental s-a stabilit că ureea ocupă un volum de 50 ml. Prepararea se face în două etape :

— se prepară întîi o soluţie de părţi egale de glucoză şi levuloză 20% în apă apirogenă, se filtrează printr-un filtru bacteriologic şi se sterilizează la 120° în autoclav ;

— ureea se dizolvă în apă apirogenă în condiţii aseptice, astfel încît să se realizeze o concentraţie de 60% şi se filtrează printr-un filtru poros. Se diluează apoi cu soluţie de glucoză-fructoză pentru a se ajunge la concentraţiile indicate.

Soluţiile păstrate timp de 10 săptămîni la 4 şi la 20° au arătat o creştere a pH de la 5,4 iniţial la 6,3 în soluţiile păstrate la 4° şi la 8,1 la cele păstrate la 20°, ceea ce ar corespunde unei descompuneri de aproximativ 0,02% uree. Soluţiile păstrate la 4° pot, deci, fi folosite fără inconveniente timp de 10 săptămîni.

N. Stanciu

OBSERVAŢII ASUPRA PERFUZIILOR ACTUALE, ÎN SPECIAL DE ACETAT ŞI DE SORBITĂ, **G. Körber,** Dtsch. Apoth.-Ztg. 1963, nr. 103 p. 181—187

Fiziologia şi patologia acordă o importanţă deosebită echilibrului apă-substanţe minerale din organism. Cunoaşterea conţinutului de electroliţi din lichidele umorale, cît şi modificările patologice sînt necesare stabilirii diagnosticului şi tratamentului. Din acest motiv, în afară de prepararea în sine a soluţiilor necesare pentru perfuzii, este necesar să se cunoască şi bazele teoretice legate de metabolismul apei şi electroliţilor şi anume :

— bazele fiziologice ale mecanismului de reglare a metabolismului apă-electroliţi ;

— modificările provocate de unele dezechilibre şi importanţa lor.

În general, apar modificări ale echilibrului de electroliţi în organism dacă acesta pierde cantităţi mari de apă şi săruri, respectiv dacă acestea nu sînt compensate satisfăcător în diferite stări patologice la febră şi transpiraţii, diaree, hemoragii arsuri etc. Pentru restabilirea echilibrului normal apă-electroliţi, în astfel de cazuri trebuie să se ţină seama de natura modificărilor din organism şi în funcţie de aceasta să se stabilească şi compoziţia soluţiilor pentru perfuzii.

În lucrare se discută următoarele posibilităţi şi modificări :

— deshidratarea hipertonică, hiperhidratarea hipotonică, deshidratarea izotonică, hiperhidratarea izotonică, deshidratarea hipotonică şi hiperhidratarea hipertonică ;

— modificări ale metabolismului de potasiu şi magneziu, cît şi ale echilibrului acido-bazic, cu mecanismul de formare în stările patologice respective.

Pe baza experienţelor şi rezultatelor clinice ar fi necesare aproximativ 25 de soluţii de perfuzii diferite care sînt discutate.

Faţă de numărul mare de perfuzii cu compoziţie şi indicaţii diferite, s-a căutat să se realizeze două soluţii de bază, ambele conţinînd sorbită, avînd următoarea compoziţie :

Acetat de sodiu cristalizat	1,36
Cloruă de potasiu	0,93
Clorură de magneziu cristalizată	0,26
Clorură de sodiu	0,44
Bifosfat de sodiu	0,78
Sorbită	25,0
Apă la	500 ml

II

Clorură de sodiu	1,32
Acetat de sodiu cristalizat	1,02
Sorbită	25,0
Apă la	500 ml

Prima soluţie are o aplicare multilaterală datorită conţinutului ei în electroliţi şi zahăr ; este dozată astfel încît să conţină ionii necesari organismului în concentraţii optime. Soluţia a doua este indicată în cazurile cînd administrarea de potasiu este contraindicată.

Pentru amănunte este necesar să se consulte lucrarea originală.

N. Stanciu

PENTRU PROIECTUL DE MONOGRAFIE PRIVIND PILULE, **P. A. Runge,** Pharm. Ztg, 1963, nr. 108, p. 1265—1267

Autorul discută, în special pe baza rezultatelor experimentale şi a datelor din literatură, necesitatea ca dezagregarea pilulelor să se facă într-un aparat (la care se dă schiţa) care imită mişcările peristaltice. Aparatul ar trebui să aibă 60—120 de impulsuri/minut. Timpul de dezagregare în funcţie de impulsuri poate să scadă de la 177 de minute la 55. În cazul în care dezagregarea se face fără agitare, se propune să se admită ca limită de timp de dezagregare 2—3 ore, iar cînd se caută o acţiune prelungită, de 5 ore.

În propunerea pentru monografia de pilule se indică aceleaşi condiţii.

N. Stanciu

INFLUENŢA AEROSILULUI ASUPRA PROPRIETĂŢILOR DE CURGERE A PULBERILOR (I), **R. Tawashi**, Pharm. Ind., 1963, nr. 25, p. 64—66

Proprietăţile de curgere a pulberilor prezintă importanţă, atît la amestecarea pulberilor, umplerea în capsule, prepararea granulatelor şi comprimatelor, cît şi în ambalarea lor în cutii, flacoane etc. ; cînd pulberile au tendinţa să se aglomereze, să adere de vase sau, în anumite condiţii, să prezinte un aspect umed, prelucrarea lor ridică numeroase probleme tehnice.

În ultimii ani, proprietăţile de curgere a pulberilor, sub aspect farmaceutic au fost studiate în special în legătură cu prepararea comprimatelor, unde curgerea regulată în matriţe a pulberilor sau a granulatelor este o condiţie de exactitate de dozare. În acest mod s-a stabilit că o serie de factori externi ca : umiditate, temperatură, mărimea particulelor, asperităţile suprafeţelor, cît şi sarcinile electrostatice modifică mult proprietăţile de curgere ale pulbeberilor.

Pentru a îmbunătăţi proprietăţile acestea, în afară de uscare, se recurge mai ales la modificarea unor proprietăţi fizico-chimice ale particulelor în parte. În acest sens, s-a stabilit că mici adausuri de alte substanţe acţionează favorabil asupra curgerii. În industria farmaceutică, s-a folosit, în acest scop, la prepararea comprimatelor, talcul şi stearatul de magneziu.

Autorul aduce o contribuţie la această problemă experimentînd influenţarea proprietăţilor de curgere a pulberilor în prezenţă de aerosil. (Aerosilul este SiO_2 pur avînd densitatea 2,36 pulverizat coloidal, astfel că are o suprafaţă de 175 m^2/g). Ca pulberi s-au folosit amidon de porumb, lactoză, carbonat de magneziu, oxid de magneziu şi oxid de titan. Din experienţele făcute s-a stabilit că :

— frecarea între particulele pulberii este scăzută dacă particulele de aerosil formează pe suprafaţa particulelor de substanţă un strat de monoparticule ;

— acest strat separă particulele între ele, le scade asperităţile şi aderarea ;

— scăderea frecării între particulele de substanţă are loc dacă filmul de aerosil este continu.

Aceste constatări, confirmate experimental, arată că proprietăţile de curgere ating un optim în prezenţa unei anumite cantităţi de aerosil peste care cresc din nou ; de asemenea, că acest optim variază în funcţie de substanţa pulverizată.

Concentraţia optimă de aerosil se poate determina experimental sau calcula în funcţie de densitatea şi mărimea particulelor pulberii.

Sînt date relaţiile matematice care permit acest calcul.

N. Stanciu

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

CĂRȚI RECENT INTRATE ÎN BIBLIOTECA C.D.M.

GLINKA. N. L. Zadaci i uprajneniia po obşcei himii. (Probleme şi exerciţii de chimie generală). Moskva, I.L.U., 1963, 236 p.
54 Cota 54
G 61
Cota CDM 16615

*) SECĂREANU, ST. Chimie organică medicală. Bucureşti, E.D.P., 1964. (Ministerul Învăţămîntului — IMF Cluj) 226 p.
547:61 Cota 547
S 40
Cota CDM 16537

DADLEZ, JOZEF i KUBIKOWSKI, PIOTR. Farmakologia i toksykologia lekow. (Farmacologia şi toxicologia medicamentelor). Wydanie 4. Warszawa, P.Z.W.L., 1964, 811 p. cu ilustr. Cota CDM 16860

MACKU, JAN a KREJCA, JINDRICH. Atlas liecivych rastlin. (Atlas de plante medicinale). Bratislava, V.S.A.V., 1964, 467 p. cu ilustr.
Cota CDM 16799

BARANOWSKI, TADEUSZ Podreccznik biochemii (Manual de biochimie). Wydanie 2. Warszawa, P.Z.W.L., 1963, 591 p. cu ilustr.
Cota CDM 16842

*** Biochemisches Symposium. Tagung der Arbeitsgemeinschaft Biochemie, Halle, am 19. und 20. Oktober 1962 (Simpozion de biochimie. Sesiunea Asociaţiei de biochimie, Halle). Redaktion Dr. H. Banaschak. Dresden und Leipzig, Th. Steinkopff, 1963, XV + 283 p. (Verhandlungen der Gesellschaft für experimentelle Medizin der D.D.R. Bd. 4).
Cota 577.1
B 53

*** Voprosî biohimii (Probleme de biochimie). Tom 3. Pod redakţiei G. H. Buneateana. Erevan, I.A.N.A.S.S.R., 1963, 1 vol. (Akademiia Nauk Armeanskoi S.S.R.), 169 p. cu ilustr.
Cota CDM 17035

INHALT

ALLGEMEINREFERATE

A. Arginteanu, Claudia Pugacev — **Teratogene Wirkung von Arzneimitteln** 193

ORIGINALFORSCHUNGEN. EXPERIMENTELLE ARBEITEN

P. Ionescu-Stoian, Petra, Ban, M. Savopol, Doina Dincă, Elena Georgescu — **Zur Zubereitung des Extractum fluidum secalis cornuti** 197

R. Vasiliev, J. Fruchter, M. Jecu — **Die mengenmäßige Bestimmung von Piperazin und von Piperazinadipat in nichtwässeringem Medium** . . 203

I. Grecu, Maria Neamţu — **Komplexe Isonikotinsäurehydrazidverbindungen. XI. Metallische Seleniumcyanatverbindungen des Isonikotinsäurehydrazids** 209

O. Bojor, Maria Retezeanu — **Zur Identifizierung der Heilpflanzen im Rayon Gura Humorului** 213

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

E. Savopol, Iosefina Marinescu, Iulia Vissarion — **Die Formbeständigkeit der Stuhlzäpfchen** 221

ORGANISATION DES APOTHEKENWESENS

V. Constantinescu — **Betrachtung der Dynamik der Arzneiformen in der Stadt Cluj in den Jahren 1960—1962** 227

Gh. Dăianu, Irina Kiss, Stela Marcas, Ida Matyas, Geta Frăţilă — **Aspekte aus der Einrichtung der Spitalsapotheke in Baia-Mare** 231

MITTEILUNG. BUCHBESPRECHUNGEN

DOCUMENTATION. PHARMAZEUTISCHE TECHNIK

SOMAIRE

REVUE GÉNÉRALE

A. Arginteanu, Claudia Pugacev — **L'action tératogène des médicaments** . 193

RECHERCHES ORIGINALES. TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX

P. Ionesco-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Doina Dincă, Elena Georgescu — **Considérations sur la préparation de l'extrait fluide de seigle** . . 197

R. Vasiliev, J. Fruchter, M. Jecou — **Dosage de la pipérasine et de l'adipate en milieu non-aqueux** 203

I. Grecou, Maria Neamţu — **Combinaisons complexes de l'hydrazide de l'acide isonicotinique (XI). Sélénocyanates isonicotinehydrazidométalliques** . 209

O. Bojor, Maria Retezeanu — **Contribution à l'identification des plantes médicinales du district de „Gura Humorului"** 213

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

E. Savopol, Iosefina Marinesco, Iulia Vissarion — **La résistance des suppositoires à la déformation** 221

ORGANISATION PHARMACEUTIQUE

V. Constantinesco — **L'étude de la dynamique des formes pharmaceutiques de la ville de Cluj au cours des années 1960 et 1962** 227

Gh. Dăianu, Irina Kiss, Stela Marcas, Ida Matyas, Geta Frăţilă — **Aspects de l'organisation de la pharmacie de l'hôpital de Baia-Mare** 231

INFORMATION. ANALYSES

DOCUMENTATION. TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

стр.

А. Арджинтяну, Клаудия Пугачев — *Тератогенное действие медикаментозных препаратов* 193

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

П. Ионеску-Стоян, Петра Бан. Е. Савополь, Дорина Динкэ, Елена Джеорджеску — *К вопросу о приготовлении жидкого экстракта спорыньи* . . 197

Р. Васильев, Ж. Фрухтер, М. Жеку — *Количественное определение пиперазина и адизата пиперазина в безводных средах* 203

И. Греку, Мария Нямцу — *Комплексные соединения гидразида изоникотиновой кислоты (XI)*. Изоникотингидразидометаллические селеноцианаты . . . 209

О. Божор, Мария Ретезяну — *К вопросу об идентификации лекарственных растений в районе Гура Хуморулуй* 213

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Е. Савополь, Иозефина Маринеску, Юлия Виссарион — *Резистентность спупозиториев к деформациям* 221

АПТЕЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

В. Константинеску — *Исследование движения аптечных форм Клуже 1961—1962.* 227

Г. Дэяну, Ирина Кисс, Стела Маркаш, Ида Матиаш, *Джета Фрэцилэ—Аспекы организации аптеки в больнице Бая-Маре* 231

ИНФОРМАЦИЯ. РЕЦЕНЗИИ. ДОКУМЕНТАЦИЯ. АПТЕЧНАЯ ТЕХНИКА

CONTENTS

GENERAL REVIEWS

A. Arginteanu, Claudia Pugacev — **Teratogenetic action of drugs** . . . 193

ORIGINAL RESEARCH. EXPERIMENTAL STUDIES

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — **Considerations on the preparation of the fluid extract of rye** . . 197

R. Vasiliev, J. Fruchter, M. Jecu — **Piperazine and piperazine adipate estimation in non-aqueous media** 203

I. Grecu, Maria Neamțu — **Complex combinations of isonicotinic acid hidrazide. (XI). Isonicotinic Hydrazide metalic selenocyanates** . . . 209

O. Bojor, Maria Retezeanu — **Contributions to the identification of medicinal plants in the Gura Humorului district** 213

TECHNIQUES. WORK RATIONALISATION

E. Savopol, Iosefina Marinescu, Iulia Vissarion — **Resistance to deformation of suppositories** 221

PHARMACEUTICAL ORGANISATION

V. Constantinescu — **A study on the dynamics of pharmaceutical development in Cluj between 1960 and 1962** 227

Gh. Dăianu, Irina Kiss, Stela Marcas, Ida Matyas, Geta Frățilă — **Aspects in the organisation of the pharmacy of Baia-Mare general hospital** . . 231

INFORMATION. REVIEWS

DOCUMENTATION. PHARMACEUTICAL WORK

FARMACIA Nr. 4/1965

1965 AUG 25

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

A. Arginteanu, Claudia Pugacev — **Acțiunea teratogenă a medicamentelor** 193

CERCETĂRI ORIGINALE. LUCRĂRI EXPERIMENTALE

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — **Contribuții la prepararea extractului fluid de corn de secară** 197

R. Vasiliev, J. Fruchter, M. Jecu — **Dozarea piperazinei și a adipatului de piperazină în mediu neapos** 203

I. Grecu, Maria Neamțu — **Combinații complexe ale hidrazidei acidului izonicotinic (XI). Selenocianați izonicotinhidrazidometalici** . . . 209

O. Bojor, Maria Retezeanu — **Contribuții la identificarea plantelor medicinale din Raionul Gura Humorului** 213

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

E. Savopol, Iosefina Marinescu, Iulia Vissarion — **Rezistența la deformare a supozitoarelor** 221

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ

V. Constantinescu — **Studiul dinamicii formelor farmaceutice din orașul Cluj între anii 1960—1962** 227

Gh. Dăianu, Irina Kiss, Stela Marcaș, Ida Matyaș, Geta Frățilă — **Aspecte din organizarea farmaciei Spitalului Baia Mare** 231

INFORMAȚIE

RECENZII

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

I. P. I. — c. 852 | 41 500 | Lei 6

E 2159

REFERENȚIALĂ

R

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÂNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIOANGĂ, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FÎRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg.-Mureș), farm A. LABUD (Deva) prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

5

Mai 1965

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, Raion 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși :

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare :
— rezultatele obținute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor : — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece :

— numele autorului ;
— inițiala prenumelui ;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balș M. G. — Antibiotice, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :

a) numele autorilor ;
b) inițialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internațională ;
e) anul apariției ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3* ; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 188330

F A R M A C I A

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÂNĂ

Redacția : Bd. Ana Ipătescu nr. 15, telefon 11.88.85 — Raion „30 Decembrie", — București

VOLUMUL XIII Nr. 5 MAI 1965

Dozarea chelatometrică a benzoatului de sodiu și a benzoatului de litiu

GH. CIOGOLEA, N. TEODORESCU, C. BALOESCU, SILVIA CREANGĂ

Lucrare efectuată în laboratorul de chimie analitică și controlul medicamentelor, I.M.F., București

Studiul analitic al sărurilor alcaline ale acizilor organici aromatici a constituit o problemă pentru analiști, atît sub aspect calitativ, cît — mai ales — în ceea ce privește elaborarea unor metode pentru determinarea lor cantitativă.

Dintre sărurile alcaline ale acizilor aromatici prevăzute în diferite farmacopee, menționăm benzoatul de sodiu, benzoatul de litiu, salicilatul de sodiu.

Anionii acestor săruri posedă, în general, o funcție bazică, care este cu atît mai accentuată, cu cît acidul corespondent este mai slab ; din această cauză, ionii carboxilați funcționează ca baze atît în soluție apoasă, cît și în medii neapoase.

De asemenea, anionii acestei categorii de săruri funcționează uneori ca liganzi, avînd proprietatea de a forma complecși mai mult sau mai puțin solubili cu ionii metalelor grele. Acest caracter permite să se diferențieze acizii (respectiv sărurile lor), în funcție de solubilitatea complexului format.

De exemplu, ionul $C_6H_5COO^-$ prezintă proprietatea de a forma combinații complexe greu solubile cu ionii unor elemente metalice tranziționale ; aceiași cationi formează complecși solubili cu anionii acizilor hidroxicarboxilici.

Pornind de la această premiză, am stabilit o metodă pentru dozarea benzoaților ca atare (benzoatul de sodiu și benzoatul de litiu).

În literatura de specialitate sînt citate o serie de metode pentru determinarea cantitativă a ionului $C_6H_5COO^-$, cele mai multe metode avînd la bază reacția de neutralizare. Astfel, benzoații alcalini se pot doza în mediu apos cu o soluție de acid clorhidric, folosind ca indicator metiloranjul (1, 2), albastrul de bromfenol (3) etc.

Deoarece în reacția de neutralizare se eliberează acidul corespunzător puțin solubil în apă (1 p la 350 p apă, la 20°), virajul la punctul de echivalență este greu de observat. Pentru aceasta, s-a căutat să se folosească sisteme bifazice ca medii de reacție (eter + apă).

Deoarece, în afară de efectul de solubilizare, solvenţii neapoşi determină şi un efect prototropic asupra funcţiei bazice intrinsece a ionului $C_6H_5COO^-$, s-au propus diferiţi solvenţi pentru titrare. Astfel, T. I. Sah (4) foloseşte acetona, N. W. Green (5), amestecul de propilenglicol şi alcool izopropilic, iar Ch. I. Schwarz, N. E. Foss (6), amestecul de propilenglicol şi cloroform.

Alţi autori execută dozarea benzoaţilor alcalini cu soluţie de acid percloric în acid acetic glacial, unii dintre ei folosind ca indicator albastrul de anilină (7, 8, 9) ; se execută în paralel şi determinarea potenţiometrică a punctului de echivalenţă (7, 11).

T. Kashima (10) execută titrarea cu soluţie de acid clorhidric în acid acetic, folosind unul dintre indicatorii : cristal violet, verde malachit, metil violet.

Ca medii de titrare se mai folosesc : amestecul de acid acetic şi cloroform (12), amestecul de acid acetic şi etilenglicol, amestecul de alcool metilic şi benzen (13).

I. Simonyi şi G. Tokar (14) folosesc ca mediu de reacţie amestecul de acid acetic şi cloroform, titrarea făcîndu-se cu clorhidratul clorurii de di-izopropoxialuminiu, la indicator galben de dimetil.

R. Vasiliev şi colab. (15) folosesc ca dizolvant alcoolul metilic şi execută dozarea cu acid percloric în dioxan, în prezenţa albastrului de timol ca indicator.

Ţinînd seama de avantajele protometriei în mediu anhidru, unele farmacopee prevăd astfel de metode pentru dozarea benzoatului de sodiu : astfel, Farmacopeea austriacă (16) recomandă acidul acetic ca dizolvant, titrarea executîndu-se cu acid percloric, în prezenţa violetului de genţiana ca indicator. Acelaşi procedeu este prevăzut şi de Farmacopeea daneză (17), cu deosebirea că indicatorul este cristalul violet.

M. J. Blake (18) foloseşte pentru dozarea sărurilor alcaline ale acizilor organici metoda prin diferenţă (metoda reziduului neapos).

Pentru dozarea benzoaţilor alcalini se folosesc şi metode fizico-chimice : absorbţiometria (19), cromatografia (20, 21) etc.

Studiind caracterele analitice ale ionului $C_6H_5COO^-$, ne-a atras atenţia faptul că acesta formează cu ionul Fe^{3+} o combinaţie greu solubilă (22) :

$$2Fe^{3+} + 6C_6H_5COO^- + 3H_2O = (C_6H_5COO)_3Fe_2(OH)_3 + 3C_6H_5COOH$$

Această proprietate ne-a permis să stabilim tehnica unei metode pentru determinarea chelatometrică prin diferenţă a benzoaţilor alcalini, al cărui principiu este următorul : proba de benzoat alcalin se tratează cu soluţie de clorură de fier (III) 0,2 m în exces ; după separarea precipitatului prin filtrare, se determină excesul de ion Fe^{3+} cu soluţie de complexon III, folosind ca indicator acidul salicilic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Dozarea benzoatului de sodiu C_6H_5COONa G. M.=144,1065

Reactivi necesari

— soluţie de clorură de fier (III) 0,2 m ;
— soluţie de complexon III 0,05 m ;
— soluţie 1% de acid salicilic în alcool etilic de 40°

Tehnica

Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de benzoat de sodiu de aproximativ 0,5 g, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml şi se adaugă 20—25 ml soluţie de clorură de fier (III), 0,2 m. Se agită bine cîteva minute, se aduce la semn cu apă distilată şi apoi se lasă în repaus 15 minute. Se filtrează printr-un filtru cantitativ uscat, îndepărtîndu-se primele porţiuni din filtrat. Se ia apoi un volum de soluţie (20—25 ml), se adaugă 3—4 picături indicator şi se determină excesul de ion Fe^{3+} prin titrare cu soluţie de complexon III 0,05 m (virajul indicatorului de la violet la galben). Se raportează soluţia de complexon III, folosită la dozare, la conţinutul balonului cotat (100 ml). În paralel se execută o probă martor.

Pentru calcule se ţine seama că 1 ml soluţie complexon III 0,05 m corespunde la 0,0216162 g benzoat de sodiu.

Rezultatele unei părţi din determinările efectuate sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Rezultatele obţinute la dozarea benzoatului de sodiu

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită		Eroarea faţă de medie	Calcul statistic
		în g	%		
1	0,5106	0,5079	99,47	−0,18	
2	0 5161	0,5144	99,67	+0,02	M = 99,65
3	0,5590	0,5587	99,84	+0,19	n = 10
4	0,5169	0,5133	99,49	−0,16	S_M = 0,09
5	0,5103	0,5099	99,92	+0,27	
6	0,5025	0,5025	100,00	+0,35	S = ±0,31
7	0,5184	0,5152	99,34	−0,31	
8	0,5476	0,5432	99,19	+0,45	α = 0,95
9	0,5631	0,5603	99,50	−0,15	$t_α$ = 2,26
10	0,4887	0,4895	100,10	+0,46	A = 99,65±0,2

Dozarea benzoatului de litiu C_6H_5COOLi G. M.=128,0557

Dozarea se execută folosind aceeaşi tehnică ca şi în cazul benzoatului de sodiu.

Pentru calcule se ţine seama că 1 ml sol. complexon III 0,05 m corespunde la 0,01921 g benzoat de litiu.

Rezultatele unei părţi din determinările efectuate sînt înscrise în tabelul II. Tabelul II

Tabelul II

Rezultatele obţinute la dozarea benzoatului de litiu

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită		Eroarea faţă de medie	Calcul statistic
		în g	%		
1	0,5297	0,5282	99,71	+0,01	M = 99,70
2	0,5525	0,5493	99,42	−0,28	
3	0,5742	0,5731	99,80	+0,10	n = 10
4	0,5038	0,5022	99,68	−0,02	S_M = ±0,07
5	0,5427	0,5429	100,03	+0,33	
6	0,4956	0,4927	99,41	−0,29	S = ±0,23
7	0,5120	0,5099	99,58	−0,12	
8	0,5264	0,5242	99,58	−0,12	α = 0,95
9	0,5634	0,5643	100,15	+0,45	$t_α$ = 2,26
10	0,5511	0,5498	99,76	−0,06	A = 99,70±0,15

Metodele au fost verificate prin dozare gravimetrică, rezultatele fiind reproductibile.

CONCLUZII

1. Am stabilit o metodă chelatometrică prin diferență pentru dozarea benzoaților alcalini (benzoatul de sodiu și benzoatul de litiu). Metoda are la bază formarea unei combinații greu solubile în reacția dintre benzoatul respectiv și soluția de clorură de fier (III), luată în exces ; după separarea precipitatului, excesul de ion Fe^{3+} se determină cu soluție de complexon III, în prezența acidului salicilic ca indicator.

2. Metoda este exactă, erorile fiind cuprinse în limitele admise.

3. Metoda folosește reactivi uzuali și cea mai simplă aparatură de laborator.

4. Tehnica se poate aplica în egală măsură atît pentru dozarea benzoaților alcalini ca atare, cît și în cazul cînd se găsesc în amestec cu alte medicamente în diferite forme farmaceutice ; acest lucru conferă acestui studiu analitic o aplicabilitate practică imediată.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmocopeea Romînă, ed. a VII-a, p. 399.
2. * * * — Farmacopeea S.U.A., ed. a XVI-a, 1960, p. 650.
3. * * * — Farmacopeea Britanică, ed. 1963, p. 734.
4. SAH T. I. — *Apt. Delo*, 1954, nr. 2, p. 25.
5. GREEN M. W. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1948, nr. 37, p. 240—242.
6. SCHWARZ CH. I., FOSS N. E. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1955, nr. 24, p. 217.
7. MARKUNAS P. C., RIDDICK I. A. — *Analyt. Chem.*, 1951, nr. 23, p. 337.
8. BECEKETT A. H., COMP R. M., MARTIN H. W. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1952, nr. 4, p. 399.
9. RINK M., LUX R., FRANKER E. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1959, vol. 99, p. 57—58 ; *C.A.*, 1961, vol. 55, 26 365 i.
10. KASHIMA T. — *Bull. Natl. Hyg. Lab. (Tokyo)*, 1954, nr. 72, p. 145—150 ; *C.A.*, 1955, vol. 49, 2 031 f., 7 186 g.
11. TAO YUN YU — *Yao Hsuch Hsuch. Pao*, 1960, nr. 8, p. 206—216 ; *C.A.*, 1962, vol. 56, 7 427 h.
12. PIFFER C. W., WOLLISH E. G., SCHMAL M. — *Analyt. Chem.*, 1954, nr. 26, p. 215.
13. ISHIDATE M., MASNI M. — *Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1954, nr. 2, p. 50.
14. SIMONY I., TOKÁR G. — *Magyar. Kem. folyóirat.*, 1960, vol. 66, p. 74—76 ; *C.A.*, 1960, vol. 54, 20 673 i.
15. VASILIEV R., SIȘMAN E., JECU M., CHIALDA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 3, p. 271—274.
16. * * * — Farmacopeea austriacă, vol. II, 1960, p. 1 021.
17. * * * — Farmacopeea nordica, Ed. Danico, vol. II, 1963, p. 405.
18. BLAKE M. J. — *J. Amer. pharm. Ass Sci. Ed.*, 1956, nr. 46, p. 163.
19. BAYER I. — *Acta. pharm. hung.*, 1959, vol. 29, p. 53—63 ; *C.A.*, 1962, vol. 57, 9 955 d.
20. MOJEJKO JADWIGA, KRÓWEZYNSKI LESZEK — *Acta Pol. pharm.*, 1957, nr. 14, p. 85—89 ; *C.A.*, 1958, vol. 52, 12 322 g.
21. BLAUG S. M. — *This Journal*, 1956, vol. 45, p. 274.
22. LEBEAU P. — Traité de pharmacie chimique, ediția a IV-a, Ed. Masson, Paris, 1955—1956, p. 804.

Articol intrat în redacție la 12.XII.1964.

Indicele de clasificare : 661.8...7.82

———————

FARMACIA
vol. XIII, nr. 5, anul 1965

Combinații complexe ale hidrazidei acidului izonicotinic (XIV)

Compuși Reinicke izonicotinhidrazido-metalici

I. GRECU, MARIA NEAMȚU
Lucrare efectuată la Laboratorul de Chimie Anorganică, I.M.F., Cluj

În lucrări anterioare (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9) am arătat că hidrazida acidului izonicotinic (INH) formează cu unii ioni ai metalelor tranziționale, în prezența tiocianatului sau selenocianatului de amoniu, a benzoatului sau fumaratului de sodiu, combinații complexe de tipul $[Me\ (INH)]\ A_m$ sau $[Me\ (INH)_nA_m]$ unde $Me = Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}, CO^{2+}, Ni^{2+}$; $A = SCN^-$, $SeCN^-$, $C_6H_5COO^-$, $C_4H_2O_4{}^{2-}$ iar n și $m = 1 - 2$;

În alte lucrări (6, 7) am descris și complecși ai INH-ului cu cation și anion complex de tipul $[Me(INH)_n][HgX_4]$ care conțin același cation complex $[Me(INH)_n]^{2+}$ iar drept anion, anionii complecși $[HgI_4]^2$ și $[Hg\ (SCN)_4]^{2-}$

În lucrarea de față comunicăm datele obținute de noi cu privire la compușii Reinicke metalici ai hidrazidei acidului izonicotonic, nedescrise încă în literatură. Ei au formula generală :

$$[Me\ (INH)_n][Cr\ (NCS)_4\ (NH_3)_2]_2$$

unde $Me = Cu^2, Cd^{2+}, Cd^{2+}, Zn^{2+}, Co^{2+}$ și Ni^{2+}, iar $n = 1 - 2$;

Formarea acestor complecși are loc conform reacției generale :

$$[Me\ (INH)_n]\ A_m + {}_2NH_4\ [Cr\ (NCH)_4\ (NH_3)]_2 = [Me\ (INH)_n]$$
$$[Cr\ (NCS)_4\ (NH_3)_2]_2 + 2NH_4A.$$

În acest scop s-a preparat o soluție de cation complex, prin tratarea unor cantități stoichiometrice de acetat sau azotat a metalului respectiv cu INH. Soluția obținută s-a tratat în continuare, agitînd, cu cantități calculate de sare Reinicke în soluție.

Compușii Reinicke izonicotinhidrazidometalici sînt substanțe microcristaline sau amorfe, colorate în roz cel de cobalt, zinc și cadmiu în roz violet cel de nichel, în roz-cărămiziu cel de fier și în verde-muștar cel de cupru.

Sînt greu solubili în apă rece, mai solubili la cald, solubilitatea lor crescînd în seria : Cu, Cd, Fe, Co, Ni, Zi, Mn, de la stînga la dreapta.

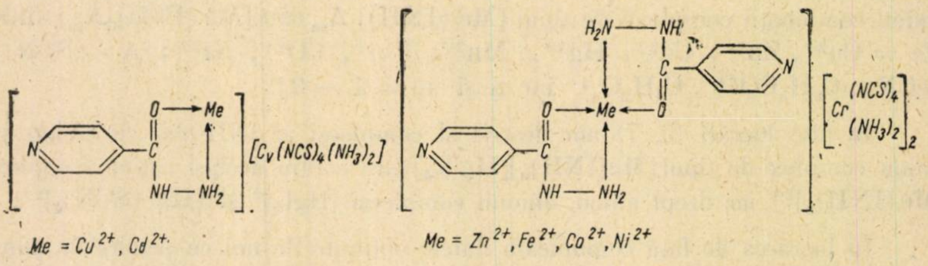
Sînt de asemenea, greu solubili în alcool, exceptînd compușii Reinicke de fier și cobalt, ceva mai solubili în eter și cloroform ; destul de solubili în acetonă, solubili în piridină.

În mediu de formare şi în aer sînt stabili. La încălzire se descompun la temperaturi, transformîndu-se la temperaturi care vireazā între 600° pentru complexul de fier şi 820° pentru cel de zinc, în oxizii corespunzători.

Din analiza termogramelor se constată că, în majoritatea cazurilor, nu se surprind trepte corespunzătoare unor produşi intermediari binedefiniţi de descompunere termică. Din această cauză nu ne putem pronunţa asupra mecanismului intim de descompunere a acestor complecşi.

În orice caz, din analiza reziduurilor se poate presupune că termoliza compuşilor Reinicke, ca şi cea a tiocianaţilor şi tetracianatomercuriaţilor izonicotinhidrazidometalici de altfel are loc prin intermediul sulfaţilor respectivi; aceasta ar explica greutatea mai mare decît cea corespunzătoare oxizilor calculată pe baza formulei, a unor reziduuri în care s-a putut pune în evidenţă prezenţa ionului sulfat.

În analogie cu ceilalţi complecşi metalici ai INH-ului sintetizaţi şi descrişi de noi (1, 2, 5, 6, 7) cît şi cu lucrările lui Ishidate, Sakaguchi, Taguchi şi Kanao (10), privitoare la complecşi micşti ai INH-ului şi clortetraciclinei ai ionilor Cu^{2+}, Co^{2+} şi Fe^{3+}, presupunem că compuşii Reinicke izonicotin-hidrazidometalici, descrişi în această lucrare, ar putea fi formulaţi în felul următor :



PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. [*Cu* (*INH*)] [*Cr* (*NCS*)$_4$ (*NH*$_3$)$_2$]$_2$ (M=837,50)

0,40 g Cu $(CH_3COO)_2$. H_2O (0,002 moli) se dizolvă în 30 ml apă distilată şi se tratează cu 0,30 g INH, dizolvată în 20—30 ml apă distilată ; soluţia albastră, obţinută se tratează imediat cu 1,40 g sare Reinicke, dizolvată în 50—60 ml apă distilată.

Precipitatul format se filtrează printr-o pîlnie Buchner, se spală de mai multe ori cu apă distilată, cu puţin alcool şi eter. Se usucă la aer, pe o placă poroasă sau la vid.

Analiza : [Cu (INH)] [Cr $(NCS)_4$ $(NH_3)_2$]$_2$:

Calculat : Cu=7,59; Cr=12,22; S=30,63; N=25,09
Găsit : Cu=7,55;

Pulbere verde-muştar, stabilă la aer. Este solubilă în apă la rece, puţin solubilă în alcool, cloroform şi mai greu în eter, solubilă în acetonă, piridină şi acid clorhidric.

La încălzire, termograma arată o descompunere lentă a complexului între 60 şi 150°, cînd pierderea în greutate este de aproape 6%. Între 150 şi 380°, descompunerea este mai pronunţată. Între 370 şi 460° urmează o nouă fază de

descompunere accentuată, după care, pînă la 750° greutatea se menţine constantă, întregul complex fiind transformat într-un amestec de oxid de cupru (II) şi de crom (III).

Reziduul cîntăreşte 18,8 mg şi este format din $CuO.Cr_2O_3$. Din substanţa luată în lucru 70,4 mg se calculează 19,46 mg $CuO.Cr_2O_3$.

II. $[Cd\,(INH)]\,[Cr\,(NCS)_4\,(NH_3)_2]_2$ (M = 886,37)

0,26 g Cd $(CH_3COO)_2.2H_2O$ (0,001 moli) se dizolvă în 15 ml apă distilată şi se tratează cu 0,30 g INH dizolvat în 10 ml apă distilată. Soluţia obţinută care conţine cationul complex, se titrează cu 0,75 g sare Reinicke dizolvată în 40 ml apă distilată.

Precipitatul format se prelucrează ca la I.

Analiza : $[Cd\,(INH)]\,[Cr\,(NCS)_4\,(NH_3)_2]_2$

Calculat : Cd=12,68; Cr=11,74; S=28,94; N=23,71
Găsit : Cd=12,82; Cr=11,91; S=28,29; N=22,86

Pulbere roză, stabilă la aer. Este greu solubilă în apă la rece, stabilă în acetonă, piridină şi acid clorhidric, puţin solubilă în alcool, cloroform şi mai greu în eter.

III. $[Zn\,(INH)_2\,][Cr\,(NCS)_4\,(NH_3)_2]_2$ (M = 976,48)

0,60 g Zn $(NO_3)_2.6H_2O$ (0,002 moli) se dizolvă în 15 ml apă distilată şi se tratează cu 0,60 g INH dizolvată în 10 ml apă distilată. Soluţia obţinută care conţine cationul complex se tratează cu 1,5 g sare Reinicke dizolvată în 50 ml apă distilată.

Precipitatul format se prelucrează ca la I.

Analiză : $[Zn\,(INH)_2]\,[Cr\,(NCS)_4\,(NH_3)_2]_2$

Calculat : Zn=6,70; Cr=10,65; S=26,27; N=25,82
Găsit : Zn=6,65; Cr=10,57; S=25,41; N=24,89

Pulbere roză, stabilă la aer. Este greu solubilă în apă, puţin solubilă în alcool, cloroform şi mai greu în eter. Solubilă în acetonă, piridină şi acid clorhidric.

Termograma complexului indică o descompunere continuă şi accentuată între 70 şi 510°C, fără a se observa însă vreun palier care să indice formarea vreunei combinaţii intermediare bine definite. Între 510 şi 820°, indicaţia curbei termogravimetrice este mult mai lentă, întregul complex transformîndu-se într-un amestec de ZnO şi Cr_2O_3.

Reziduul cîntăreşte 24,9 mg şi este format din $ZnO.Cr_2O_3$. Din substanţa luată în lucru 100,3 mg se calculează 24,5 mg.

IV. $[Fe\,(INH)_2]\,[Cr\,(NCS)_4\,(NH_3)_2]_2$ (M = 966,95)

Se prepară în acelaşi mod ca şi complexul de zinc, înlocuind Zn $(NO_3)_2.6H_2O$ (0,60 g) cu Fe $(NO_3)_2.6H_2O$ (0,58 g).

Analiză : $[Fe\,(INH)_2]\,[Cr\,(NCS)_4\,(NH_3)_2]_2$

Calculat : Fe=5,77; Cr=10,76; S=26,54; N=26,07
Găsit Fe=5,68; Cr=10,34 S=25,71; N=25,19

Pulbere roşie-cărămizie, stabilă la aer, este greu solubilă în apă la rece, puţin solubilă în eter, cloroform, piridină şi acid clorhidric. Pulbere verde-muştar, stabilă la aer. Este greu solubilă în apă la rece, puţin solubilă în alcool, cloroform şi mai greu solubilă în eter, solubilă în acetonă, piridină şi acid clorhidric.

Termograma complexului indică o descompunere continuă destul de pronunţată între 70 şi 600°, fără a se observa însă paliere care să arate prezenţa vreunui compus intermediar binedefinit. Peste 600°, greutatea se menţine constantă şi întregul complex este transformat într-un amestec de oxid de fier (II) şi oxid de crom (III). Reziduul cîntăreşte 39,8 mg şi este format din $FeO.Cr_2O_3$. Din substanţa luată în lucru 174,7 mg se calculează 40,44 mg $FeO.Cr_2O$.

V. $[Co(INH)_2][Cr(NCS)_4(NH_3)_2]_2$ (M = 970,04)

0,29 g $Co(NO_3)_2.6H_2O$ (0,001 moli) se dizolvă în 15 ml apă distilată şi se tratează cu 0,30 g INH, dizolvate în 10 ml apă. Soluţia albastră, obţinută, se tratează sub agitare, cu 0,75 g sare Reinicke dizolvată în 40 ml apă distilată. Precipitatul format se prelucrează ca la I.

Analiză : $[Co(INH)_2][Cr(NCS)_4(NH_3)_2]_2$

Calculat :	Co=5,99;	Cr=10,73;	S=26,45;	N=25,99
Găsit :	Co=6,07;	Cr=10,82;	S=27,14;	N=25,12

Pulbere roză, stabilă la aer. Este greu solubilă în apă la rece, puţin solubilă în eter şi cloroform, ceva mai solubilă în alcool şi solubilă în acetonă, piridină şi acid clorhidric.

La încălzire complexul începe să se descompună la 80° (Fig. 4). Între 80 şi 120° şi 200—500° descompunerea este accentuată, iar între 500 şi 800° lentă. Peste 800° greutatea se menţine constantă şi întregul complex este transformat într-un amestec de oxid de cobalt (II) şi oxid de crom (III).

Reziduul cîntăreşte 26,5 mg şi este format din $CoO.Cr_2O_3$. Din cantitatea luată în lucru 117,1 mg se calculează 27,8 mg $CoO.Cr_2O_3$.

VI. $[Ni(INH)_2][Cr(NCS)_4(NH_3)_2]_2$ (M = 969,79)

Se prepară în acelaşi mod ca şi complexul de cobalt, înlocuind $Co(NO_3)_2.CH_2O$ (0,29 g) cu $Ni(NO_3)_2.6H_2O$ (0,29 g).

Analiză : $[Ni(INH)_2][Cr(NCS)_4(NH_3)_2]_2$

Calculat :	Ni=6,05;	Cr=10,73;	S=26,43;	N=26,00
Găsit :	Ni=6,62;	Cr=11,71;	S=25,67;	N=25,11

Pulbere roz-violetă, stabilă la aer, este greu solubilă în apă la rece, puţin solubilă în alcool, eter şi cloroform. Stabilă în piridină, în acetonă şi acid clorhidric.

Termograma complexului arată că el este stabil pînă la 80°, cînd începe să se descompună destul de lent pînă la 180° (pierderea în greutate 7,40%). Între 180 şi 410° urmează o fază accentuată de descompunere, la care participă atît componenţii organici cît şi cei anorganici din complex. Între 410 şi 680°, descompunerea este multi mai lentă. Peste 680° greutatea se menţine con-

stantă, întregul complex fiind transformat într-un amestec de oxid de nichel (II) şi oxid de crom (III).

Reziduul cîntăreşte 29,6 mg şi este format din $NiO.Cr_2O_3$. Din cantitatea luată în lucru 121,5 mg se calculează 28,4 mg $NiO.Cr_2O_3$.

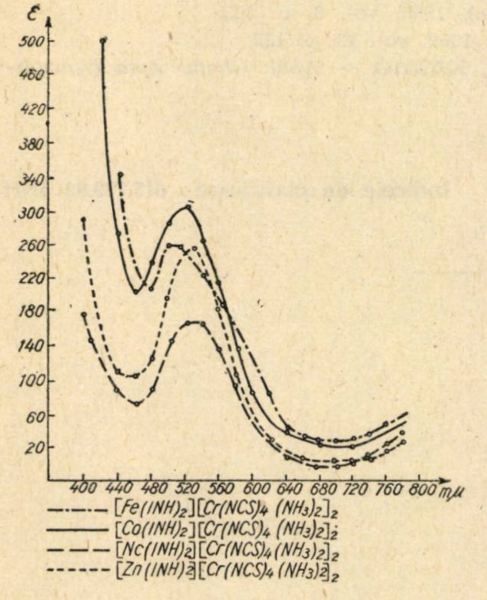


Fig. 1

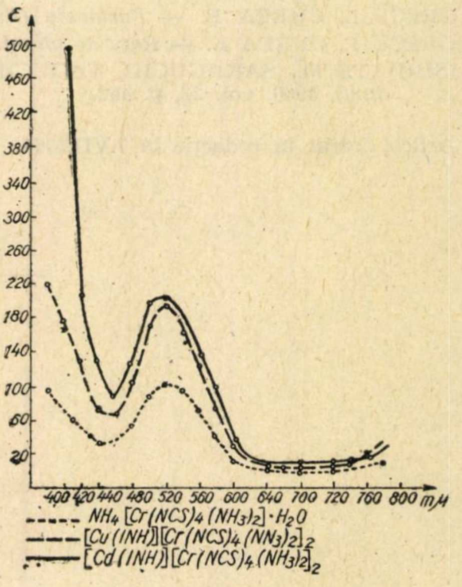


Fig. 2

În ceea ce priveşte analiza compuşilor Reinicke izonicotinhidrazidometalici, cuprul s-a dozat sub formă de $CuPy_2(SCN)_2$, CO^{2+} şi Cd^{2+} şi Zn^{2+} sub formă de fosfaţi, Ni^{2+} prin precipitare cu dimetilglioxină, iar Cr^{3+} sub formă de oxid ; sulful s-a dozat sub formă de sulfat de bariu, după oxidare cu permanganat de potasiu în mediu alcalin, iar azotul prin microcombustie, după Pregl.

Determinări spectrofotometrice

S-au determinat şi curbele de absorbţie în vizibil al compuşilor Reinicke izonicotinhidrazidometalici sintetizaţi şi descrişi în această lucrare.

S-a folosit drept solvent piridina, iar determinările au fost afectuate cu un spectrofotometru Beckmann model DB cu înregistrare automată.

Din datele experimentale am redat în fig. 1, 2 coeficientul molar de extincţie.

Datele experimentale indică la compuşi Reinicke existenţa unui maxim de absorbţie între 510 şi 530 mμ.

BIBLIOGRAFIE

GRECU I., CUREA E. — *Stud. Cercet. Chim. (Cluj)*, 1960, 11, 267, p. 273.
GRECU I., CUREA E. — *Stud. Cercet. Chim.*, 1962, vol. 12, p. 213.
GRECU I., CUREA E. — *Stud. Cercet. Chim.*, 1962, vol. 12, p. 225.

GRECU I., NEAMŢU M. — Selenocianaţii izonicotinhidrazidometalici (în curs de apariţie).
GRECU I., NEAMŢU M. — Fumaraţii izonicotinhidrazidometalici, *Stud. Cercet. chim., Acad. R.P.R.* (în curs de apariţie).
GRECU I., CUREA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, vol. 12.
GRECU I., NEAMŢU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. 11, p. 655.
GRECU I., CUREA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, vol. 8, p. 503.
GRECU I., CUREA E. — *Rev. de chimie*, 1962, vol. 13, p. 162.
ISHIDATE M., SAKAGUCHI, TAGUCHI, KANAO — *Anal. Chem. Acta (Amsterdam)*, 1960, vol. 22, p. 452.

Articol intrat în redacţie la 7.VII.1964.

Indicele de clasificare: 615.779.93 INH

FARMACIA
vol. XIII, nr. 5, anul 1965

Bronhografii experimentale cu sulfat de bariu

C. ANASTASATU, A. OPARI, D. BURNEA, P. BĂRBUNEANU,
MURA DIMITRIU, D. MONCIU

Lucrare efectuată la Institutul clinic de ftiziologie, Farmacia Spitalului T.B.C., Pantelimon și Laboratorul pentru controlul medicamentului al Oficiului farmaceutic al Capitalei

Sulfatul de bariu a fost utilizat pentru prima oară în bronhografia experimentală pe iepuri, în 1913, de către Teleman.

Animalele au suportat bine bronhografia, dar substanța a pătruns în alveole și peste un an și jumătate la necropsie, la unele, au fost descoperite abcese pulmonare sterile (9).

Folosirea ca substanțe de contrast a preparatelor de iod și în special a lipiodolului pe scară largă, de către Sicard și Forestier, a consacrat preparatele iodate, ca cele mai utile în bronhografie (10).

Reluarea sulfatului de bariu în bronhografie a fost făcută de Kurtzman și Wulke în 1925. Ei au introdus la cîini 100 ml suspensie apoasă, densă de bariu, rezultînd o umplere a întregului arbore traheobronșic. La scurt interval cîinii au pierit prin fenomene de dispnee și cianoză. La disecție s-au descoperit fie aspecte de edem pulmonar, fie de atelectazie și focare inflamatoare. Tehnica necorespunzătoare a experienței a dus la concluzii negative (9).

S. Akkaynak și Erker (La bronchographie au baryum, Revue médicale du Moyen Orient, 1961, nr. 16, p. 533—540) citează pe autorul cehoslovac A. Sari, care în 1956 a realizat bronhografii cu suspensie apoasă de sulfat de bariu, a cărui viscozitate a crescut-o cu mucină și bentonită (7).

Introducerea în practică a substanțelor iodate hidrosolubile, vîscoase, în prezența de carboximetilceluloză, a determinat pe Rienzo și P. Duarte, să înlocuiască iodul din aceste preparate, considerîndu-l iritant, cu sulfat de bariu și, în 1957, autorii publică rezultate satisfăcătoare (7).

În 1958, Chang Fa-Chu, încorporează sulfatul de bariu într-un mucilagiu preparat din gumă tragacante (5).

Tehnica acestor autori a fost însușită și aplicată la noi de O. Ivancenco, V. Bogdan și N. Barbu (revista Ftiziologia, nr. 5, din 1959, p. 411).

În 1958, L. Teixeira reia cercetările cu sulfat de bariu înlocuind carboximetilceluloza cu metilceluloza. Autorul a obținut bronhografii bune, fără invazie alveolară (7).

Opari A. și colab., cercetînd comportarea bentonitelor din R.P.R. ca agenți de suspensie, arată că, în cazul sulfatului de bariu, adaosul de 2:100 bentonită de Valea Chioarelui (purificată după o tehnică precizată de autori), duce la suspensii care nu separă pînă la 10 minute (6, 11).

Kozeny, studiind suspensiile cu peste 20% substanţă insolubilă (cazul sulfatului de bariu), le-a considerat sisteme disperse, în care faza lichidă se mişcă printre straturile fazei solide. Autorul introduce noi factori, care determină omogenitatea şi stabilitatea suspensiilor ca: presiunea, grosimea stratului şi omogenitatea acestuia.

P. Ionescu Stoian, E. Savopol şi colab., studiind obţinerea suspensiilor cu şi fără adaos de agenţi de viscozitate, arată că natura substanţei suspendate, gradul de fineţe a acesteia şi natura agentului de suspensie contribuie la apariţia fenomenului de cimentare a sedimentului. Autorii ajun la următoarele concluzii :

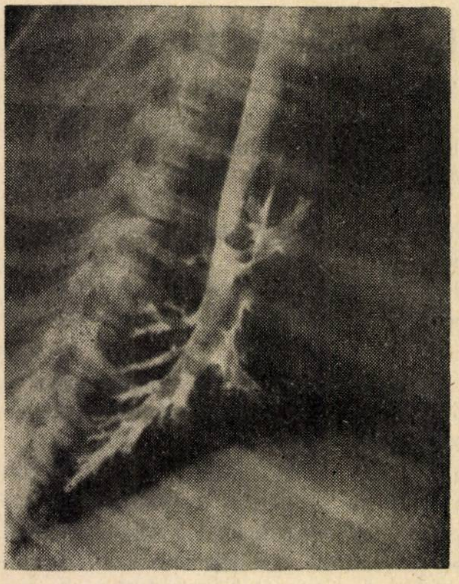


Fig. 1

— pentru obţinerea unui grad de fineţe avansat, este preferabilă sortarea prin cernere, în locul unei pulverizări brutale ;

— apariţia fenomenului de cimentare este legat de utilizarea unui agent de suspensie nepotrivit ;

— natura substanţei suspendate, natura agentului de suspensie şi cantitatea acestuia, influenţează omogenitatea şi stabilitatea supensiilor (4, 8, 12).

Ţinînd seama de datele din literatură, am procedat la experimentarea sulfatului de bariu, pe de o parte după formula descrisă de C. Ivancenco, V. Bogdan şi E. Barbu, pe de altă parte, după tehnica aplicată de J. şi L. Teixiera, cu modificări în sensul îmbunătăţirii preparatului, după experienţa căpătată de noi în lucrările efectuate pentru transformarea unei substanţe iodate hidrosolubile autohtone, în substanţă opacă vîscoasă.

În cercetările noastre am urmărit să realizăm o suspensie de sulfat de bariu care să corespundă din punct de vedere al opacităţii, dînd o imagine în strat subţire ale bronşiilor, fără să le umple. Suspensia trebuie să curgă uşor, să pătrundă pînă la calibrul mic şi mijlociu. În acest scop, preparatul trebuie să aibă o viscozitate corespunzătoare, să nu fie iritant, să fie conservabil în timp şi să se omogenizeze prin uşoară agitare fără a provoca cimentarea sedimentului.

Consideraţiile noastre de a renunţa la guma tragacanta ca agent de suspensie pentru sulfatul de bariu au fost următoarele :

a) Încălzirea prelungită a mucilagiului duce la hidroliza tragacantei.

b) Chiar în concentraţii mici, mucilagiul de tragacantă gelifică, încît se pretează mai puţin la prepararea suspensiilor de sulfat de bariu.

c) Guma tragacanata nu reduce suficient tensiunea de interfaţă pentru a produce particule mici. Dependent de pH, de proporţia de săruri, soluţiile coloidale de tragacanta, după cum sînt preparatele la cald sau la rece, prezintă vîscozităţi diferite.

d) Datorită compoziției sale chimice (basorină, arabină și amidon) mucilagiul de tragacantă se conservă destul de greu, fiind ușor invadat de microorganisme. Chiar în prezența unor substanțe conservante (benzoat de sodiu) în timp, alterarea produsului nu este evitată.

PARTEA EXPERIMENTALA

Lucrările au fost făcute pe cîini, sub anestezie generală.

Formula I a conținut :

Sulfat de bariu	16 g
Gel de tragacantă	20 ml

Prepararea s-a făcut după indicațiile date de O. Ivancenco și colab. (5).

Bronhografia efectuată arată o umplere a lumenelor bronșice pînă la gradul al VI-lea, cu pătrunderea bariului pînă la nivelul alveolelor. Imaginea apare neomogenă cu contururi, parțial, imprecis delimitate. Bronhografia de profil este mișcată, totuși permite vizibilitatea lumenelor bronșice încă pline cu substanță de contrast, radiografierea făcîndu-se la 10 minute de la introducerea bariului pe sondă (fig. 1).

Formula a II-a, propusă de noi, cuprinde :

Sulfat de bariu	15 g
Metilceluloză	0,125 g
Sodiu carboximetilceluloză	0,125 g
Polivinilpirolidonă	0,05 g
Apă sterilizată	20 ml

Ca agent de suspensie, care acționează prin mărirea viscozității, s-a folosit un amestec de metilceluloză și sodiu carboximetil-celuloză. Amestecul permite să reintre ușor în suspensie, realizîndu-se în același timp un bun echilibru între substanța de contrast și vehicul. Prezența unei mici cantități de polivinilpirolidonă, polimer sintetic hidrosolubil, îmbunătățește omogenitatea și stabilitatea suspensiei.

TEHNICA DE PREPARARE

Sulfatul de bariu, metilceluloza, sodiu carboximetilceluloza și polivinilpirolidona, se trec fiecare în parte, prin cernere ușoară, prin sita V.

Într-un mojar flambat și după răcire, se face amestecul de metilceluloză, sodiu carboximetilceluloză și polivinilpirolidonă cît mai omogen prin triturare ușoară. Se adaugă în mici porțiuni sulfatul de bariu, continuîndu-se triturarea, pentru obținerea unui amestec cît mai omogen. La sfîrșit, amestecul este trecut din nou prin sita V.

Peste amestecul de pulberi aflat în mojar se adaugă treptat cantitatea necesară de apă sterilizată sub continuă triturare. Suspensia omogenă se repartizează apoi în flacoane sterile, cu gît larg, de capacitate mai mare decît volumul preparatului, cu dopuri care să permită o închidere ermetică și o bună omogenizare prin agitare. Suspensia se va utiliza numai după 24 de ore de la preparare, timp util pentru îmbibarea și dizolvarea agenților de suspensie, pentru înmuierea particulelor de sulfat de bariu și pentru obținerea unei viscozități care să permită omogenitatea și stabilitatea preparatului. Înainte de întrebuințare, preparatul se va omogeniza prin agitare sau cu ajutorul unei baghete de sticlă.

I. *Am utilizat, inițial, preparatul pulbere transformat în pastă în momentul întrebuințării.*

Peste cele 15,002 g pulbere am adăugat în mojar 20 ml apă sterilizată și s-a triturat pînă la omogenizare, timp de 10 minute, insuficient însă pentru a realiza o pastă perfect omogenă.

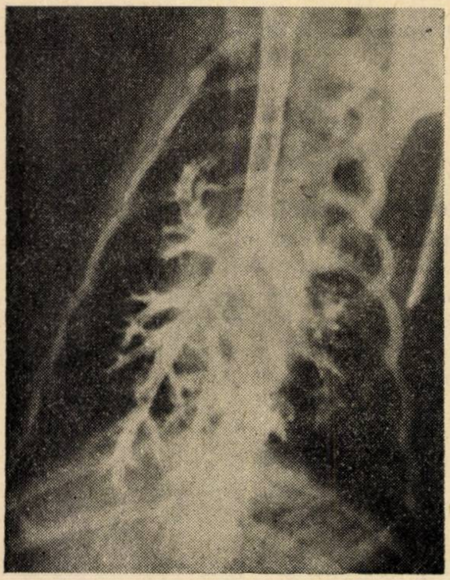


Fig. 2

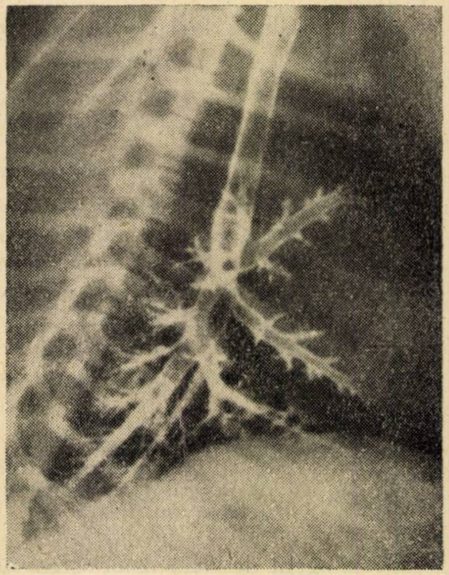


Fig. 3

S-au introdus 6 cm^3 din această pastă prin sondă Métras. Pătrunderea a fost lentă, substanța menținîndu-se numai în lumenul bronșic, fără pătrundere în alveole. După aproximativ 10 minute, s-a scos sonda și s-au efectuat grafiile față și profil (fig. 1—2).

II. *Am utilizat preparatul de bariu, pregătit ca pastă cu opt zile înainte de întrebuințare.*

Pasta este mult mai omogenă. Deși a stat mai mult de o săptămînă în repaus, nu s-a sedimentat în felul în care se sedimentează dionosilul, substanță apoasă, opacă, iodată. Se omogenizează și mai bine prin agitare înainte de întrebuințare și se introduc 5 cm^3 pe sondă. Pasta este aspirată lent. După 6 și 8 minute se fac radiografiile de față și profil.

III. *Se face bronhografia cu aceeași substanță de contrast, preparată ca pastă, dar conservată timp de trei săptămîni, la temperatura camerei și lumina obișnuită a zilei.*

Aspectul macroscopic al substanței este același. Sedimentarea este relativ mică, față de cea a dionosilului. S-au instilat unui cîine tot 6 cm^3 substanță, pe sondă Métras. Bronhografia de față a arborelui bronșic arată o injectare pînă la bronhiile de gradul al V-lea și al VI-lea, puțin neomogenă, cu contururi parțial nete, dar fără pătrunderea bariului în alveole (fig. 3). Menționăm că anestezia animalului a fost mai superficială și de aceea bronhografia s-a făcut la 2 minute de la instilare. Bronhografia de profil s-a efectuat la 10 minute de la instilare și animalul ușor trezit, a tușit, evacuînd puțină substanță. Se

constată un tapisaj omogen al ramurilor bronșice pînă la cele de gradul al IV-lea. Aspectul de dublu contrast este frumos și orientativ. Restul arborelui bronșic, injectat pînă la bronhiile de gradul al V-lea și al VI-lea, este neomogen, dar fără invazie alveolară.

IV. *Pentru compararea acestei substanțe opace, apoase cu sulfatul de bariu, am efectuat bronhografii la cîini, cu substanța apoasă, vîscoasă, iodată. „Dionosil".*

Dionosilul este o suspensie de cristale insolubile, realizate prin esterificare 3; 5 diiodo-4 piridin-N-acid acetic, în amestec cu carboximetilceluloza și se bucură de cele mai bune aprecieri, pînă în prezent, în comparație cu celelalte substanțe apoase, opace, care se folosesc în bronhografie, cum ar fi propiliodonul, bronchabrodil Bayer și altele.

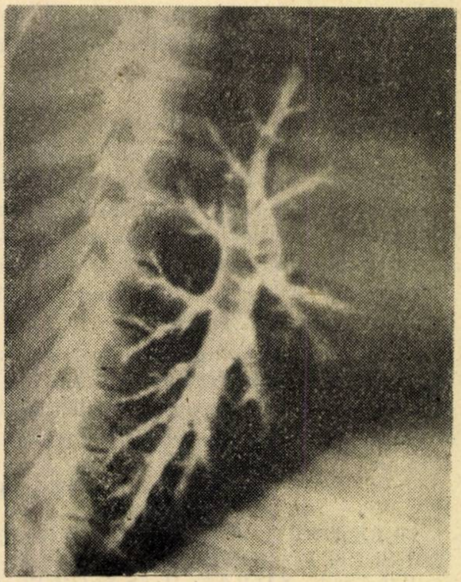


Fig. 4

După instilarea a 6 cm^3 dionosil, se produce o pătrundere lentă, cu o impregnare ușor neomogenă a arborelui bronșic drept. Se constată, la nivelul intermediarei, o zonă de stenoză parțială, pe care nu o discutăm acum. Injectarea este neomogenă pînă la bronhiile de gradul al V-lea și al VI-lea. Conturuirile sînt nete. Intensitatea opacității este puțin inferioară intesității preparatelor de sulfat de bariu.

Bronhografia de profil arată aceeași zonă de stenoză, imediat sub lobara superioară. Limitele apar de asemenea nete, cu tapisaj bronșic pe alocuri. Intermediara, lobara superioară și medie, parțial, sînt tapisate (fig. 4).

Considerăm că bronhografiile experimentale efectuate cu sulfat de bariu, în amestec cu metil și carboximetilceluloza, nu sînt cu nimic inferioare bronhografiilor efectuate cu dionosil, și au un grad de ascendență asupra celor efectuate cu sulfat de bariu în amestec cu guma tragacantă.

Utilizarea derivaților de celuloză ca agenți de creștere a viscozității preparatelor de contrast apoase, este mult discutată astăzi și părerile cercetătorilor sînt diferite. Aspectul critic este mai ales acela de a se cunoaște, dacă modificările țesuturilor pulmonare sînt determinate de carboximetilceluloză sau de hipertonicitatea și toxicitatea substanței de contrast propriu-zise (3). Causticitatea substanțelor iodale apoase este demonstrată clinic de tusea iritativă, ce nu poate fi prevenită decît printr-o anestezie mai intensă a mucoasei.

În privința sulfatului de bariu, substanță neresorbabilă, atenția trebuie îndreptată asupra faptului că substanța să nu pătrundă în alveole, deoarece ar determina granuloame de corp străin într-o proporție chiar mai mare decît lipiodolul.

Cl. Béraud, P. Deffrenne și R. Meyer relatează faptul că bariul în plămîni se comportă ca un corp inert, perfect tolerat și care se elimină prin calea limfatică și sistemul reticuloendotelial, dar într-un timp mai îndelungat (1).

Formula preconizată de noi a fost perfect tolerată, n-a produs asfixierea animalului, deși narcoza a durat aproximativ 2 ore, din care cel puțin o oră arborele bronșic a conținut substanța de contrast, iar în arborele bronșic n-a fost menținut bronhoscop și nici măcar sonda, spre a asigura o oxigenare continuă, sau cel puțin parțială, pînă la eliminarea substanței. Aceasta se datorește realizării unui tapisaj bronșic, cu menținerea lumenelor în cea mai mare parte libere și nepătrunderii bariului în alveole. Nici un cîine n-a exitat. Controlul radioscopic periodic, nu arată nici o modificare vizibilă a arborelui bronșic sau a parenchimului, eliminarea substanței făcîndu-se complet în 24—48 de ore.

CONCLUZII

1. S-a experimentat sulfatul de bariu în investigația bronhografică. Experimentarea s-a făcut pe cîini sub anestezie generală.

2. Se propune o formulă de suspensie de sulfat de bariu, preparată în prezență de metilceluloză, sodiu carboximetil-celuloză și polivinilpirolidonă, care a fost experimentată comparativ cu suspensia preparată în prezență de gel de tragacantă. De asemenea, experimentările au fost făcute comparativ și cu produsul de import „Dionosyl".

3. Formula propusă a fost bine tolerată, n-a produs asfixierea animalului, iar bronhografiile efectuate nu sînt cu nimic inferioare bronhografiilor efectuate cu „Dionosyl" și au un grad de ascedență asupra celor efectuate cu sulfat de bariu în amestec cu gumă tragacanta.

BIBLIOGRAFIE

1. BERNARD E., CAMAIN B. — Bronhographie clinique, Ed. Masson, Paris, 1961.
2. HENCK F., DONTERWIL W. — *Z. ges. exp. Med.*, 1956, vol. 127, nr. 8, p. 121.
3. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 6, p. 335.
4. IVANCENCO O., BOGDAN V., BARBU E. — *Ftiziologia*, 1959, nr. 5, p. 411.
5. OPARI A. și colab. — Lucrările Conferinței Naționale de Farmacie, 1958, p. 258.
6. PISANI M. M., NALASPINA A., MERLO G. — *Oto-laryng.*, 1960, vol. 77, nr. 3.
7. ROUQUES L. — *Presse Méd.*, 1960, vol. 70, nr. 19, p. 942.
8. SAVOPOL E. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 3, p. 149.
9. SOCOLOV I. N., ROZENSTRAUCH L. S. — Bronhografia, Ed. Medghiz, Moscova, 1958.
10. SOULAS A., MOUNIER-KUHN B. — Bronhologia vol. I și II, Ed. Masson, Paris, 1956.
11. STANCIU N., OPARI A., CENUȘEARU FLORICA și TOMAZIAN MARIETA — *Farmacia (Buc.)*, 1957, nr. 5, p. 432.
12. STĂNESCU V., MOTOCESCU LARISA, ZUBCOV DUMITRA, FICA CORNELIA — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. 11, nr. 6, p. 339—347.

Articol intrat în redacție la 31.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.731.6—092.259:616.233—073.755.4

FARMACIA
vol. XIII, nr. 5, anul 1965

Studiul farmacognostic al plantei *Vinca rosea* L. aclimatizată în R. P. R.

I. CIULEI, NADEJDEA PISLĂRAŞU, ELENA TARPO, ELENA CONSTANTIN

Lucrare efectuată la Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie, Bucureşti şi Secţia de plante medicinale I.C.S.M.C.F.

Vinca rosea L. *(sin.: Lochnera rosea Reichb., Catharanthus roseus* G. Don, *Apocynaceae)* este o plantă vivace sau anuală originară din regiunile tropicale şi subtropicale (Madagascar, Brazilia, Java, Vietnam etc.) (1), larg răspîndită în lumea întreagă ca plantă ornamentală. Această plantă exotică conţine principii active cu acţiune citostatică. Izolarea alcaloizilor vincaleucoblastina, leurosina, leuroscristina şi leurosidina a dus la descoperirea unor importanţi agenţi chimico-terapeutici ce dau rezultate bune în tratamentul bolii Hodgkin. Rezultate satisfăcătoare s-au obţinut atît în terapia diferitelor tipuri de tumori, cît şi în tratamentul leucemiilor (2, 3, 4, 5).

Importanţa acestor alcaloizi, care deschid noi direcţii de studiu în tratamentul chimioterapeutic eficient al diferitelor forme de neoplasm uman, justifică numărul mare de cercetări întreprinse asupra acestei plante.

Vinca rosea L. a fost aclimatizată la noi ca plantă anuală şi se cultivă la staţiunea experimentală Domneşti (Reg. Bucureşti) a Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice. Seminţele acestei apocinacee au fost aduse de noi din R. D. Vietnam în anul 1960.

Ţinînd seama de valoarea terapeutică a principiilor active din *Vinca rosea*, ne-am propus să facem un studiu farmacognostic al plantei aclimatizate în condiţiile pedoclimatice ale ţării noastre.

Plantele cultivate la staţiunea I.C.S.M.C.F. au rădăcini scurt pivotate şi foarte ramificate, lungi de 15—30 cm, groase de aproximativ 1,5 cm. La exterior, rădăcinile de culoare galbenă sînt prevăzute cu numeroase striuri longitudinale. Fractura este netă, albicioasă. Tulpinile lemnoase înalte de 30—40 cm, cu ramificaţii opuse sînt glabre, roşietice, cilindrice, prevăzute între noduri cu patru muchii fine longitudinale. Frunzele membranoase scurt peţiolate, opuse au limbul oval lanceolat, ascuţit la vîrf şi marginea întreagă. Lungimea limbului de 5—8 cm, lăţimea de 2—4 cm. Frunzele pubescente pe ambele feţe sînt de culoare verde închis, lucioase pe faţa superioară.

Florile solitare, axilare, scurt pedunculate de culoare roşiatică, hermafrodite şi regulate, sînt alcătuite dintr-un caliciu format din 5 sepale păroase cu marginile ciliate şi vîrful ascuţit, corola lungă tubuloasă la bază (2,5 cm), cu cele 5 petale asimetrice, romboidale, libere, dispuse orizontal, rotat (diametrul

2—3 cm). Corola este regulată și simetrică față de axul floral. Petalele sînt de culoare roză, spre baza limbului, roșu aprins, iar pe partea inferioară și întreg tubul corolei sînt albe. Staminele, în număr de 5, cu filamente păroase și genunchiate la bază sînt înserate pe tubul corolei în partea superioară. Ovarul super bicarpelat ; stilul este îngroșat sub forma unui disc în apropierea stigmatului care este reprezentat de un pămătuf de peri. Fructele sînt formate din două folicule divergente care conțin numeroase semințe mici negricioase.

Vinca rosea alba este o frumoasă varietate cu florile albe, iar gîtul corolei de culoare purpurie.

Există și o altă varietate cu florile întregi albe, ce poartă numele de *Vinca rosea alba pura* sau *Vinca rosea intus candida* Hort.

Planta poate fi semănată în răsadnițe, începînd din luna martie sau chiar din februarie, pînă la sfîrșitul lunii aprilie. După dezvoltare, sînt răsădite în terenuri sau ghivece cu pămînt bine afînat (6).

Înflorirea are loc din luna iulie pînă în luna octombrie.

Vilmorin arată că semințele de *Vinca rosea* au o germinație capricioasă. Uneori, semințele păstrate mai mulți ani dau rezultate mai bune decît cele proaspăt recoltate.

Dacă plantele cultivate sînt introduse pe timpul iernii în sere uscate, pot deveni arbuști care trăiesc mai mulți ani.

Caractere microscopice

Rădăcina. Secțiunea transversală la lupă prezintă o structură secundară normală (fig. 1). Examinată la microscop se observă la exterior un suber (s) format din 6—7 rînduri de celule urmat de un feloderm puțin dezvoltat. Parenchimul cortical (pc), dezvoltat, este constituit din celule izodiametrice cu pereții subțiri, pline cu granule de amidon (a) simple sau asociate. Liberul secundar (lb), destul de redus, este străbătut de raze medulare (rm), alcătuite din 1—2 rînduri de celule. Regiunea corticală este lipsită de elemente sclerificate. Cambiul (c) circular este format din celule cu pereții subțiri. Zona lemnoasă formată din vase de lemn (vl_2) și fibre (f) împlîntate într-un parenchim lemnos sclerificat, este străbătută de numeroase raze medulare (1—2 rînduri de celule) lignificate, care îi dau un aspect radiar. În centrul secțiunii se află lemnul primar (l_1).

Pulberea de rădăcină este de culoare cenușie-gălbuie, cu un miros slab și gust amar. Examinată la microscop (fig. 1) într-o soluție de cloralhidrat 70% sau R. Steimetz, se observă :

— granule de amidon (a) simple sau asociate (2—3), rotunde, ovale sau reniforme, cu hilul liniar, central și diametrul de 4—40μ (diametrul mediu este de 12—14μ) ;

— fragmente de parenchim cortical (pc) cu celule care conțin amidon (a);

— fragmente de vase lemnoase (vl), asociate cu fibre (f).

Fragmentele de vase au îngroșări punctiforme sau reticulate. Diametrul vaselor lemnoase variază între 30 și 80μ.

— Fragmente de suber (s) în secțiune transversală sau longitudinală.

—*Tulpina.* Secţiunea transversală la lupă prezintă aspectul reprezentat în schema din fig. 2. Examinată la microscop, se observă la exterior o epidermă (e) fără peri, urmată de parenchimul cortical (pc) destul de dezvoltat.

Sub parenchimul cortical se găseşte un inel discontinuu de fibre periciclice (fp), urmat de fascicule liberiene (lb), sub care se află cambiul circular

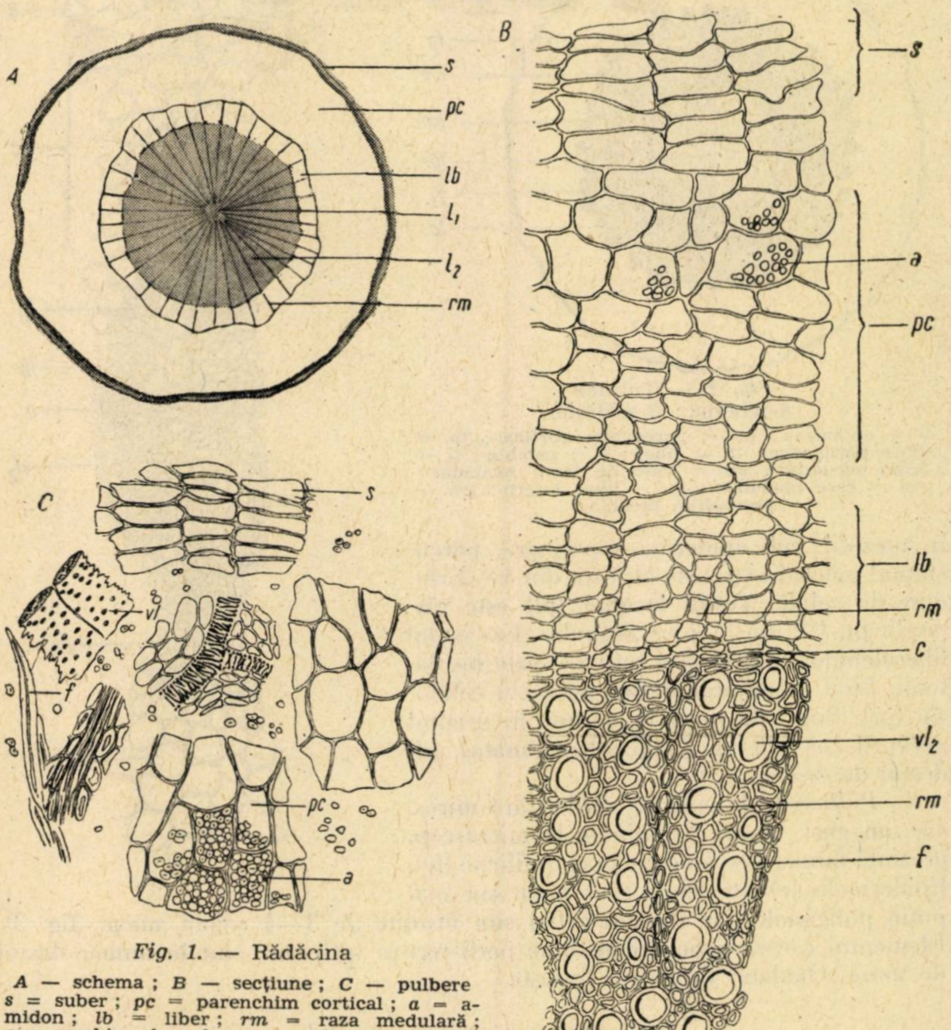


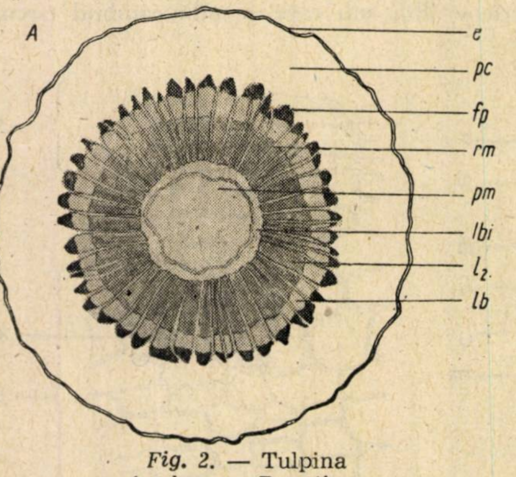
Fig. 1. — Rădăcina

A — schema ; *B* — secţiune ; *C* — pulbere
s = suber ; *pc* = parenchim cortical ; *a* = amidon ; *lb* = liber ; *rm* = raza medulară ; *c* = cambiu ; l_2 = lemn secundar ; vl_2 = vase de lemn secundar ; *f* = fibre ; l_1 = lemn primar.

(c). Zona lemnoasă, constituită din vase de lemn (vl_2) răspîndite într-un parenchim sclerificat, este străbătută de raze medulare (rm) lignificate. Urmează liberul intern (lbi). Centrul secţiunii este ocupat de parenchimul medular (pm).

Frunza. Secțiunea transversală are o structură heterogen asimetrică (fig. 3).

Pe cele două epiderme (e) se găsesc numeroși peri tectori (pt), formați din 1—4 celule cu pereții subțiri și prevăzuți cu ornamentații fine cuticulare.



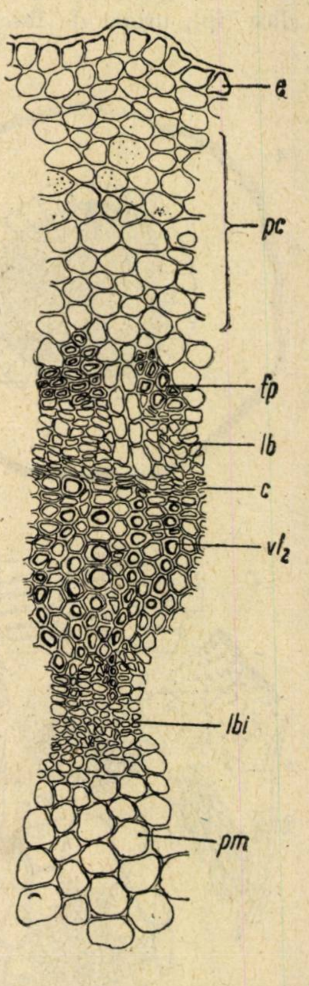


Fig. 2. — Tulpina
A-schema ; *B*-secțiune

e = epiderma ; *pc* = parenchim cortical ; *fp* = fibre periciclice ; *lb* = liber ; *c* = cambiu ; l_2 = lemn secundar ; vl_2 = vase de lemn secundar ; *rm* = raze medulare ; *lbi* = liber intern ; *pm* = parenchim medular.

În mezofil, sub epiderma superioară, parenchimul palisadic (p) este alcătuit din 1—2 rînduri de celule. **Testul lacunar (pl) este răspîndit** pe 1/2 din lățimea limbului. Fasciculul liberolemnos din dreptul nervurii este bicolateral, fiind înconjurat de un periciclu celulozic (pr). Sub cele două epiderme, în dreptul nervurii, se află un țesut colenchimatos (cl) destul de dezvoltat.

Pulberea, de culoare verde, fără miros, are un gust amar. Examinată la microscop, prezintă numeroase fragmente clorofiliene (fc). Epidermele (e) au celule mai mult sau mai puțin poligonale, iar stomatele (st) sînt însoțite de 3—4 celule anexe (fig. 3). Elementul caracteristic îl constituie perii tectori (pt), care sînt în număr destul de mare. Oxalatul de calciu lipsește.

Localizări microchimice

Reactivul Dragendorff permite identificarea și localizarea alcaloizilor în rădăcinile plantei studiate. În acest scop s-a folosit metoda absorbției de reactiv proaspăt preparat, astfel :

Rădăcina scoasă din pămînt se introduce într-un vas cu reactiv Dragendorff (7) diluat cu un egal volum de apă. După 24—48 de ore se fac secțiuni transversale și longitudinale în toate organele plantei.

Prin această metodă s-a putut identifica prezenţa alcaloizilor numai în rădăcini, unde aceşti principii activi sînt localizaţi în parenchimul liberian, în razele medulare şi, mai puţin, în celulele din regiunea terminală a parenchimului cortical.

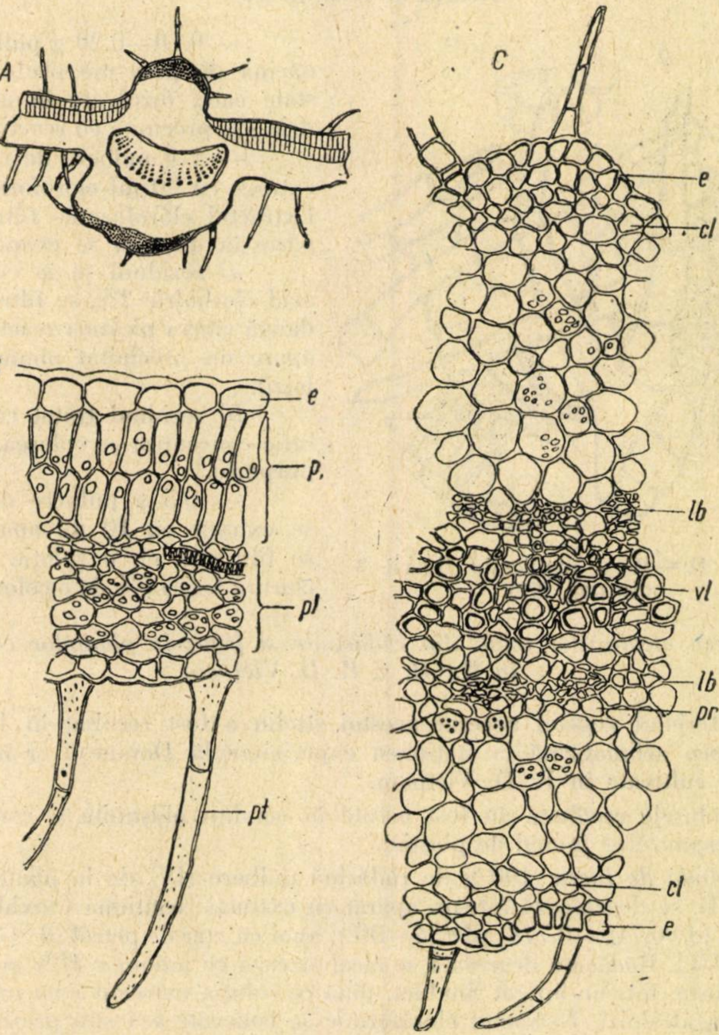


Fig. 3. — Frunza. *A*-schema; *B*-secţiune în limb; *C*-secţiune în nervură; *D*-pulbere

e = epiderme ; *p* = ţesut palisadic ; *pl* = parenchim lacunar ; *pt* = peri tectoni ; *cl* = colenchim ; *lb* = liber ; *vl* = vase de lemn ; *pr* = periciclu ; *fc* = fragment clorofilian.

Cu acelaşi reactiv, datorită reacţiei lui acide, primele 2—3 rînduri de celule din parenchimul cortical al secţiunilor transversale de tulpină, se colorează în roşu. La adăugarea unei soluţii alcaline (NaOH 10% KOH 10%), conţinutul celulelor amintite îşi schimbă culoarea trecînd în verde, iar prin tratare cu un acid diluat reapare coloraţia roşie.

Virarea colorației în funcție de schimbarea pH, dovedește prezența pigmenților antocianici în celulele parenchimului cortical al tulpinei, ceea ce explică colorația roșie a acesteia.

Reacții de identificare

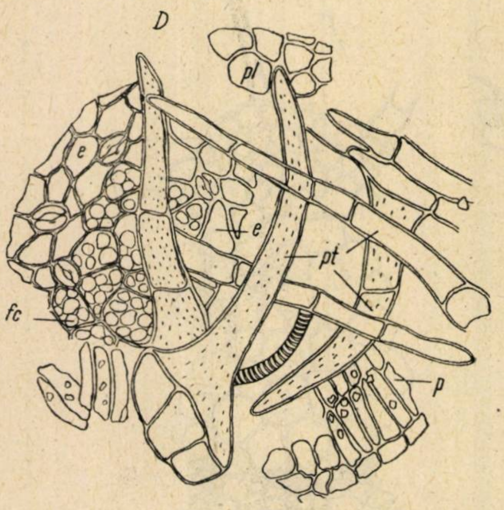


Fig. 3 D. — (Vezi explicația figurii 3 din pag. 277).

— 0,10—0,20 g pulbere de rădăcină dă prin microsublimare, cristale care, dizolvate în acid clorhidric 2%, precipită cu reactivul Mayer.

— 1 g pulbere de rădăcină se extrage cu 20 ml cloroform acidulat. Extractul cloroformic filtrat se împarte în două și se evaporă la sec.

a) reziduul se ia cu 2—3 ml acid clorhidric 2%, se filtrează, se adaugă cîteva picături reactiv Mayer ; apare un precipitat abundent (alcaloizi).

b) reziduul tratat cu acid sulfuric concentrat se colorează în roșu-purpuriu.

— 0,5 g pulbere de rădăcină se extrage cu 10 ml apă acidulată, se filtrează, cu o soluție apoasă de clorură ferică 5% dă o colorație verde.

Dozarea alcaloizilor totali din rădăcinile și frunzele plantelor cultivate în R.P.R. și R. D. Vietnam

Materialul vegetal necesar acestui studiu a fost recoltat în 1962 de la *Vinca rosea* aclimatizată la stațiunea experimentală Domnești și în 1959 de la plante cultivate în R. D. Vietnam.

Produsele recoltate au fost uscate în condiții obișnuite și conservate în mod corespunzător (pungi de plastic).

Metoda de lucru. 100 g de rădăcină pulbere (IV) de la planta cultivată în R. P. R. se degresează într-un aparat cu extracție continuă (Soxhlet) cu eter de petrol (d=0,715—0,718; pf=34—36°), apoi cu eter de petrol (d=625—0,675; pf=60—70°). Rădăcina degresată se alcalinizează cu amoniac 10% și se extrage cu cloroform, într-un aparat Soxhlet, pînă ce soluția extractivă nu mai dă reacție pentru alcaloizi. Extractul cloroformic se concentrează sub presiune redusă la 1/2 din volumul inițial, după care se agită în repetate rînduri, într-o pîlnie de separare, cu acid clorhidric 2%.

Soluțiile acide reunite se alcalinizează cu amoniac 10% la pH=9—10, apoi se agită cu eter etilic pînă la extragere totală. Soluțiile extractive eterice, ținute pe sulfat de sodiu anhidru (24 de ore), se concentrează la sec într-un flacon în prealabil cîntărit. Se menține la 105° timp de 15 minute, după care se cîntărește balonul. Reziduul de culoare brună reprezintă 0,78 g% alcaloizi.

Soluția extractivă obținută prin degresarea rădăcinii cu eter de petrol pf. 34—36° se evaporă, iar reziduul se epuizează cu acid clorhidric 2%. Soluția clorhidrică se alcalinizează cu amoniac 10% la pH=9 și se agită într-o pîlnie

de separare cu eter de petrol (d=0,625—0,675 ; pf. 60—70°). Reziduul obţinut după îndepărtarea eterului de petrol este în mare parte cristalizat. El conţine 0,05 g% alcaloizi.

Aceleaşi operaţiuni se execută şi cu soluţia extractivă obţinută cu ajutorul eterului de petrol cu pf. 60—70°. Cantitatea de alcaloizi extrasă, fiind de 0,013 g%.

Deci cantitatea totală de alcaloizi în rădăcina plantei aclimatizate în ţara noastră este de 0,843 g%.

Dozarea alcaloizilor din rădăcina plantei cultivate în R. D. Vietnam s-a efectuat după aceeaşi metodă, rezultînd un conţinut de 0,824 g% alcaloizi totali.

Prin dozarea alcaloizilor din rădăcina plantei aclimatizate, nedegresate, extrasă cu metanol se obţine un reziduu brun mai puţin pur (1,04 g%).

Din datele de mai sus rezultă că rădăcina de *Vinca rosea* cultivată în R. P. R. conţine între 0,84 şi 0,85 g% alcaloizi totali, iar cele cultivate în R. D. Vietnam 0,82—0,83 g%. După datele din literatură (8) produsul conţine aproximativ 1 g% alcaloizi totali.

Tabelul I

Provenienţa produsului (rădăcini)	Degresare				Solvenţi folosiţi	Alcaloizi obţinuţi g%	Total alcaloizi g% media a 3 determinări
	Eter de petrol pf. = 34—36°		Eter de petrol pf. = 60—70°				
	Reziduul g%	Alcaloizi g%	Reziduul g%	Alcaloizi g%			
Vinca rosea Cultivată în R.P.R.	0,63	0,05	0,048	0,013	Cloroform, eter	0,78	0,843
Vinca rosea cultivată în R. D. Vietnam	0,32	0,02	0,18	0,004	Cloroform, eter	0,80	0,824
Vinca rosea cultivată în R.P.R.	Nedegresat				Metanol, eter		1,04

Din interpretarea rezultatelor cuprinse în tabelul I reiese că rădăcina de *Vinca rosea* cultivată în R. P. R. conţine în general aceeaşi cantitate de alcaloizi totali ca şi produsul provenit de la planta cultivată în R. D. Vietnam.

Cantitatea de alcaloizi extraşi de eterul de petrol din rădăcina plantei cultivate în ţară este mai mare decît cea din rădăcina plantei cultivate în R. D. Vietnam.

Tabelul II

Frunze de *Vinca rosea* aclimatizată	Degresare		Solvenţi folosiţi	Alcaloizi obţinuţi g% (media a 3 determinări)	Total alcaloizi g% (media a 3 determinări)
	Eter de petrol pf. = 34—36°	Eter de petrol pf. = 60—70°			
	Alcaloizi g%	Alacloizi g%			
Proba I	0,140	0,047	Cloroform, eter	0,182	0,369
Proba 2	nedegresată		Metanol, eter		0,736

Aplicînd același procedeu de dozare a alcaloizilor din frunze, s-au obținut rezultatele cuprinse în tabelul II.

Din acest tabel reiese că, în cazul frunzelor ca și al rădăcinilor nedegresate, extragerea cu metanol, conduce la un reziduu mai puțin pur.

Din datele cuprinse în tabelele I și II rezultă că rădăcinile conțin o cantitate mai mare de alcaloizi totali, decît frunzele.

CONCLUZII

Studiul farmacognostic al plantei *Vinca rosea* L., cultivată în R.P.R. la stațiunea experimentală Domnești (Reg. București), ne-a permis să stabilim caracterele macroscopice și microscopice ale rădăcinii, tulpinii și frunzei plantei cercetate. Prin examenul histochimic, efectuat pentru prima oară, s-au identificat și localizat alcaloizii în rădăcină; de asemenea s-au stabilit unele reacții de identificare.

Rădăcina plantei aclimatizate conține aproximativ 0,85 g% alcaloizi totali.

Cantitatea totală de alcaloizi în rădăcina plantei cultivate în R. D. Vietnam este de circa 0,83 g%.

Din rezultatele obținute cu privire la conținutul în alcaloizi totali al rădăcinilor, rezultă că nu există diferențe mari între produsul romînesc și cel din regiunile tropicale (R. D. Vietnam).

Conținutul în alcaloizi la frunzele (degresate) de la planta cultivată în R. P. R. este de aproximativ 0,37 g%.

BIBLIOGRAFIE

1. BOSTEDT C. — Beschreibung Kultur und verwendung der Gesamten Gartenrischen Schmuckpflanzen, 1932, p. 219—220.
2. SVOBODA G., NEUSS N., GORMAN M. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci.*, Ed. 1959, vol. 48, nr. 11, p. 659.
3. SVOBODA G., JOHNSON L., GORMAN M. — *J. pharm. Sci.*, 1962, vol. 51, nr. 8, p. 707.
4. GIOVANNI S. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, nr. 11, p. 1 011.
5. CUTTS J., BEER H. și colab. — *Rev. canad. Biol.*, 1957, nr. 16, p. 487.
6. VILMORIN A. — Les fleurs de pleine terre, Ed. Vilmorin A. et Cie, Paris, 1870, p. 845.
7. WASICKY R. — Leitfaden für die Pharmakognostischen untersuchungen im Unterricht und in der Praxis, Ed. Franz Deuticke, Leipzig und Wien, 1936, p. 208.
8. PARIS R., MOYSE MIGNON H. — *Conpt. rand.*, 1963, vol. 236, nr. 20, p. 1 993.

Articol intrat în redacție la 6.I.1965.

Indicele de clasificare : 615.32 Vinca Rosea L.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 5, anul 1965

Determinarea neutralităţii fiolelor

E. SAVOPOL, NATALIA VITEC, EVA TEVANOV

Lucrare efectuată în Laboratorul de tehnică farmaceutică din I.C.S.M.C.F.

La prepararea soluţiilor injectabile, este important să se asigure condiţiile de stabilitate impuse de natura principiului activ ; să se respecte temperatura de sterilizare şi să se ia măsuri eficiente de protejare a medicamentului în soluţie faţă de agenţii fizici (lumină, căldură) sau reacţiile chimice (oxidare-reducere sau hidroliză).

Pe tot timpul procesului tehnologic, o condiţie care asigură calitatea soluţiei injectabile este menţinerea constantă a pH între limite cît mai restrînse.

Normele interne şi monografiile din farmacopee privind soluţiile injectabile prevăd, pentru aceasta, limite de pH între care stabilitatea produselor este asigurată. Aceste limite trebuie respectate, atît la preparare, cît şi la o conservare mai îndelungată.

O atenţie deosebită trebuie dată sticlei din care se confecţionează fiola, în sensul că aceasta să nu reacţioneze cu soluţie injectabilă. Uneori sticla poate prezenta o stabilitate chimică redusă, în care caz, sub influenţa soluţiei injectabile şi a căldurii — în cursul sterilizării —, cedează ioni de metale alcaline şi măreşte pH acesteia.

O sticlă absolut inertă chimic şi total rezistentă la acţiunea soluţiilor apoase nu s-a obţinut pînă în prezent pe scară industrială, dar s-au propus diferite reţete de sticlă care au o stabilitate chimică corespunzătoare necesităţilor. Ţara noastră fabrică sticlă pentru fiole farmaceutice, a cărei calitate este în continuă îmbunătăţire, răspunzînd exigenţelor tot mai mari ale fabricilor de condiţionare a soluţiilor injectabile.

Din punct de vedere al stabilităţii chimice, se observă că o soluţie injectabilă introdusă în fiolă şi sterilizată îşi modifică pH cu atît mai mult, cu cît este mai mare diferenţa între pH sticlei şi pH soluţiei, variaţia de pH fiind legată de cantitatea de ioni de metale alcaline cedate de sticlă.

Este necesar deci ca pH sticlei să fie situat în zona de neutralitate spre acid, întrucît majoritatea soluţiilor injectabile au pH acid, iar sticla să aibă o stabilitate cît mai mare.

În acest studiu, o dificultate a constituit-o însăşi determinarea „neutralităţii) fiolelor care în F. R. VII se execută colorimetric.

La prepararea indicatorului, în conformitate cu F.R.VII, se obţin soluţii galbene-aurii cu pH variind între 4,5 şi 4,9, dependent de pH apei distilate.

Această variaţie, pe de o parte, şi depărtarea mare faţă de zona de viraj a indicatorului, pe de alta (6,0—7,6), face ca indicaţiile obţinute să fie neconcludente. Astfel, în conformitate cu prevederile F.R.VII, fiolele sînt corespun-

zătoare dacă soluția indicatorului nu se colorează mai mult ca galben-verzui ; pH soluției de indicator la virajul galben-verzui este 6,2—6,4, astfel încît, pentru obținerea virajului, este necesară o variație de 1,3—1,9 unități de pH dependent de reacția inițială a indicatorului și aprecierea colorației galbene-verzui.

Noi considerăm că pentru ca o fiolă să fie corespunzătoare, ea nu trebuie să modifice pH soluției injectabile peste limitele admise în N. I. a produselor respective.

Limitele de pH acceptate pentru soluțiile injectabile deseori sînt de o unitate de pH, ceea ce arată că variațiile indicatorului (pH=1,3—1,9) sînt prea mari.

Pentru controlul sticlei din care se fabrică fiolele, s-au propus diferite metode și anume : metode colorimetrice, volumetrice și gravimetrice.

Toate aceste metode se referă la stabilirea alcalinității cedate de sticlă în diferite medii (neutre, acid, bază).

Aceste metode se aplică : fie la controlul suprafeței sticlei, fie la controlul masei sticlei.

Din aceste observații, apare necesitatea să se revizuiască și să se precizeze prevederile F. R. VII privind proba „neutralității" în sensul să se prepare un indicator cu pH cert și să se elimine factorul subiectiv al determinării nuanțelor, prin folosirea unui martor.

În urma experiențelor s-a ajuns la concluzia că intervalul în care se poate modifica pH unei soluții injectabile nu trebuie să treacă de 0,8 u. de pH, iar soluția indicator să aibă pH 5,8.

Prepararea indicatorului nu suferă modificări substanțiale : dacă din preparare (fără adaos de acid clorhidric) indicatorul are pH diferit de 5,8 se va aduce la acest pH cu hidroxid de sodiu 0,01 N sau acid clorhidric 0,01 N, verificîndu-se potențiometric.

Limita maximă de alcalinitate admisă la fiole este stabilită la pH=6,6, cînd indicatorul devine verde net. Martorul se prepară prin aducerea cu hidroxid de sodiu 0,01 N a soluției de indicator la pH 6,6 verificînd potențiometric.

Modul de lucru este același ca cel prevăzut în F.R.VII, culoarea soluției de indicator după sterilizare nefiind permis să depășească pe cea a martorului.

Martorul poate fi preparat din soluție de anilină care este stabilă și poate fi păstrat înfiolat.

Alegerea valorii 5,8 pentru pH indicatorului este legat de pH apei distilate, care, obișnuit, este situat în jurul acestei valori și nu necesită adaosuri prea mari de acid sau alcalii pentru ajustare (se evită acțiunea hidrolitică a soluțiilor alcaline sau acide). Pe de altă parte, pH obținut după sterilizarea indicatorului în fiole ne dă indicii mai apropiate de realitate, dacă soluția este mai apropiată de neutralitate.

Folosind aceste modificări, s-au obținut rezultate identice pe fiole din același lot de fabricație, evitîndu-se o apreciere greșită în ceea ce privește uniformitatea sticlei în interiorul aceleași șarje.

Determinarea neutralității fiolelor este efectuată în alte farmacopee : sovietică VIII, britanică 58, U.S.P. XVI, Helv. V în mod analog, utilizîndu-se, însă, ca indicator roșul de metil. Nici aici nu se precizează pH indicatorului, care, la verificarea făcută de noi, a variat între 4,6 și 4,7 la indicatorul preparat conform prevederilor Farmacopeei sovietice IX și 4,25—4,30 la indicatorul preparat conform prevederilor Farmacopeei britanice 63 (zona de viraj a roșului de metil este 4,2—6,3).

Folosind acest indicator, chiar sticlă necorespunzătoare la indicatorul albastru de bromtimol, apare corespunzătoare.

Standardul german (D.I.N.12 111) verifică neutralitatea fiolelor pe masa sticlei prin metoda cunoscută sub denumirea „metoda rapidă a grișului".

Verificînd, prin această metodă, sticla utilizată la prelucrarea fiolelor la noi în țară, comparativ cu sticla de Jena, pe mai multe loturi, luîndu-se în lucru cîte 2 g sticlă, s-au obținut rezultate care încadrează sticla noastră în prima clasă hidrolitică (0,024 8—0,054 2 mg Na_2O pentru sticla Turda față de 0,031 0—0,037 2 mg Na_2O pentru sticla Jena).

Verificarea stabilității sticlei se execută la noi în țară în conformitate cu Stas 598/531 prin „metoda de fierbere a sticlei fasonate în vas deschis", care stabilește clasa hidrolitică după pierderea în greutate (în mg%) a sticlei fragmentate în bucăți de 10—30 g și supusă fierberii în apă 5 ore.

Determinările noastre pe sticlă din fabricație romînească (sticlă pentru fiole Turda) demostrează calitatea fiolelor farmaceutice romînești.

Din experimentările făcute pe mai multe loturi de fiole, se constată că fiolele de capacitate mică prezintă o alcalinitate crescută, în raport cu cele cu capacitate mare. Acest fapt observat și de alți autori a determinat pe autorii danezi să propună utilizarea de indicatori cu pH diferit pentru fiole de capacitate mică.

Prepararea indicatorului (roșu de metil) se propune să fie făcută pentru fiolele de 1 ml cu pH=4; 1—2 ml cu pH=4,3; 5 ml cu pH=4,5; 10 ml cu pH=4,7 prin introducerea de cantități corespunzătoare de acid clorhidric 0,01 N.

Verificînd acest aspect al problemei determinării „neutralității" fiolelor, folosind ca indicator soluție de roșu de metil cu pH=3,6; roșu de metil cu pH=5,0 și albastru de bromtimol cu pH=5,2 și 5,8 s-au obținut următoarele rezultate :

Tabelul I

Nr. crt.	Indicatorul utilizat	Capacitatea fiolelor				
		pH	1 ml	2 ml	5 ml	10 ml
1	Albastru de bromtimol	5,2	5,8	5,8	5,7	5,7
2	,, ,,	5,6	6,0	6,0	6,0	5,9
3	,, ,,	5,8	6,1	6,0	5,9	5,9
4	Roșu de metil	3,6	4,0	3,8	3,7	3,6
5	,, ,,	5,2	5,6	5,5	3,4	5,4

Din rezultatele de mai sus, care reprezintă medii pe loturi de fiole, reiese că între fiolele de 1 ml și cele de 10 ml apare o diferență de pH=0,2—0,4 unități, datorite cedării de alcali, în funcție de raportul suprafață/volum.

Calculînd acest raport pentru fiolele de 1, 2, 5 și 10 ml din producția noastră, se află următoarele valori :

$$\frac{S}{V} = \frac{787}{1} = 787 \text{ pentru fiole de 1 ml ;}$$

$$\frac{S}{V} = \frac{1\,187}{2} = 593 \text{ pentru fiole de 2 ml ;}$$

$$\frac{S}{V} = \frac{2\,032}{5} = 406 \text{ pentru fiole de 5 ml ;}$$

$$\frac{S}{V} = \frac{3\,124}{10} = 312 \text{ pentru fiole de 10 ml.}$$

Considerînd raportul S/V la fiolele de 10 ml egal cu unitatea acest raport devine :

— pentru fiolele de 10 ml=1,0;

— pentru fiolele de 5 ml=1,3;

— pentru fiolele de 2 ml=1,9;

— pentru fiolele de 1 ml=2,5,

ceea ce justifică propunerile autorilor sovietici și danezi de a se utiliza soluții de indicator cu pH diferite.

Dacă însă ținem seama de rezultatele obținute pe masa sticlei, din care reiese că produsele sînt omogene, și de faptul că în toate cazurile influența alcalinității sticlei este mai mare la fiolele de 1 ml, considerăm că determinarea cea mai concludentă este aceea efectuată pe fiolele de 1 ml și ca atare este suficient un singur indicator care să se preteze la determinarea „neutralității" la aceste fiole.

Limita de 0,8 unități de pH se referă, așadar, la fiolele de 1 ml.

Toate șarjele de fiole din anul 1961 și 1962 care au fost verificate au corespuns din acest punct de vedere, deși producătorii de fiole consideră intervalul prea mic.

Pentru a putea aviza asupra calității fiolelor, ținînd seama de stabilitatea diferită a sticlei față de soluții acide, neutre sau alcaline, demonstrează prin metoda grișului, s-a verificat influența sticlei — pe suprafață — asupra pH soluțiilor.

S-au sterilizat, timp de 2 ore la 2 atmosfere, soluții apoase cu pH între 3,5 și 9,5.

Din rezultatele obținute, se constată că influența sticlei asupra soluțiilor nu depășește un pH mai mare de 0,7 u. (în cazul soluțiilor acide).

Pentru că acțiunea hidrolitică a soluțiilor de săruri este diferită de cea a soluțiilor de acid clorhidric, am considerat că cele mai concludente rezultate privind calitatea fiolelor se vor obține experimentînd direct pe soluțiile injectabile ale industriei, cărora li s-a determinat pH înainte și după sterilizare, în conformitate cu prevederile procesului tehnologic respectiv.

În toate cazurile, s-a observat că variațiile aflate se încadrau în limitele de pH admise produselor respective în N.I.

În tabelul II sînt redate soluțiile injectabile de consum mai mare care ne-au permis repetarea experimentărilor pe mai multe șarje.

Din rezultatele obținute, se constată că fiolele din producția noastră sînt corespunzătoare necesităților industriei de condiționare a soluțiilor injectabile.

Întrucît un mare volum de fiolaje este utilizat de Institutul de seruri și vaccinuri, s-a urmărit comportarea acestora cînd sînt condiționate în fiole din producția națională, în vederea renunțării la importul de fiole [1].

Întrucît stabilitatea acestor produse este legată de menținerea lor la pH=7 sau în jur de 7, s-a urmărit influența sticlei asupra soluțiilor neutre, utilizîndu-se fiole Turda, Jena și de proveniență franceză care au fost sterilizate.

---

[1] Experimentările privind serurile și vaccinurile constituie o lucrare separată, efectuată în colaborare cu dr. C. Nica de la Institutul „Pasteur" și dr. I. Niculescu de la Institutul „Dr. I. Cantacuzino", din care sînt reproduse rezultatele trecute în lucrare.

Tabelul II

Nr. crt.	Denumirea soluţiei injectabile	pH soluţiei înainte de sterilizare	pH soluţiei după sterilizare		pH prevăzut în N.I.
1	2	3	4		5
1	Vitamina B_1 100 mg	2,95	Imediat după sterilizare	2,95	
	2 ml		După 22 de zile	2,18	
	Seria 412		După 37 de zile	3,20	3,0—4,5
2	Papaverin 4%	3,0	Imediat după sterilizare	2,95	
	1 ml		După 22 de zile	3,00	
	Seria 396		După 37 de zile	3,00	3,0—4,5
3	Vitamina B_1 100 mg	3,0	Imediat	2,70	
	2 ml		După 50 de zile	2,60	3,0—4,5
	Seria 530				
4	Novocaină HCl 4%	4,1	Imediat	3,90	
	2 ml		După 50 de zile	4,10	3,3—5,0
	Seria 507				
5	Novocaină 4% + adrenalină	4,2	Imediat	4,50	
	2 ml		După 15 zile	4,30	
	Seria 510		După 45 de zile	4,20	3,3—4,8
6	Novocaină 4% + adrenalină	4,4	Imediat	4,60	
	2 ml		După 25 de zile	4,10	
	Seria 395		După 40 de zile	4,40	
			După 90 de zile	4,20	3,3—4,8
7	Natriu salicilic	5,0	Imediat	4,85	
	10 ml		După 15 zile	4,80	
	Seria 503		După 45 de zile	4,70	4,0—6,0
8	Vitamina C 10%	5,1	Imediat	5,30	
	5 ml		După 50 de zile	5,30	4,5—6,0
	Seria 537				
9	Apă distilată	5,2	Imediat	6,10	
	10 ml		După 15 zile	5,80	
	Seria 478		După 65 de zile	6,25	5,0—7,0
10	Clorură de sodiu	5,4	Imediat	5,10	
	10 ml		După 25 de zile	5,10	
	Seria 384		După 40 de zile	5,10	6,0—7,5
11	Vitamina C	5,5	Imediat	5,30	
	2 ml		După 15 zile	5,30	
	Seria 419		După 45 de zile	5,30	4,5—6,0
12	Apă distilată	5,6	Imediat	6,85	
	10 ml		După 25 de zile	6,20	
			După 40 de zile	5,90	
	Seria 361		După 90 de zile	5,85	5,0—7,0
13	Soluţie clorurosodică izotonică	5,7	Imediat	6,00	
			După 25 de zile	5,70	
	10 ml		După 40 de zile	5,80	
	Seria 401		După 90 de zile	5,40	6,0—6,5
14	Efedrină HCl	5,9	Imediat	5,80	
	1 ml		După 15 zile	5,80	
	Seria 488		După 65 de zile	5,80	5,0—6,0
15	Xilină	6,0	Imediat	6,40	
	2 ml		După 25 de zile	6,20	
	Seria 422		După 40 de zile	6,20	
			După 90 de zile	6,25	5,0—7,0
16	Bromură de calciu	6,7	Imediat	5,60	
	10 ml		După 25 de zile	5,60	
	Seria 366		După 40 de zile	5,40	
			După 90 de zile	5,65	5,0—7,0

Tabelul II (continuarea)

Nr. crt.	Denumirea soluției injectabile	pH soluției înainte de sterlizare	pH soluției după sterilizare		pH prevăzut în N.I.
1	2	3	4		5
17	Soluție clorurosodică izotonică 10 ml Seria 516	6,5	Imediat După 25 de zile După 40 de zile	5,80 5,80 5,80	6,0–6,5
18	Soluție clorurosodică izotonică 10 ml Seria 516	6,5	Imediat După 25 de zile După 40 de zile După 90 de zile	5,80 5,80 5,90 5,90	6,0–6,5
19	Sulfat de magneziu 10 ml Seria 498	6,5	Imediat După 50 de zile	7,00 6,40	6,8–7,5
20	Sulfatiazol 5 ml Seria 523	9,6	Imediat După 15 zile După 65 de zile	9,50 9,65 9,10	9,0–10,0
21	Sulfatiazol 5 ml Seria 430	9,9	Imediat După 25 de zile După 40 de zile După 90 de zile	9,80 9,75 9,60 10,20	9,0–10,2
22	Hiposulfit de sodiu 10 ml Seria 517	9,7	Imediat După 50 de zile	9,10 8,80	8,2–9,8

CONCLUZII

Din rezultatele obținute, se pot formula următoarele concluzii :

— Se propune pentru verificarea stabilității chimice a fiolelor utilizarea unui indicator cu pH cert (5,8); se stabilește intervalul de pH, în care soluția-indicator poate varia după sterilizarea în fiole (5,8—6,6); se propune utilizarea unui martor cu pH=6,6.

— Se face un studiu comparativ între fiolele din producția națională și străină, arătîndu-se că sticla romînească este asemănătoare celei străine, atît în ceea ce privește masa sticlei, cît și cedarea de alcali pe unitatea de suprafață.

— Se arată că influența sticlei asupra soluțiilor injectabile cu pH de la 3,5 la 9,5 este neînsemnată și nu depășește un pH=0,7.

— Se arată că soluțiile injectabile sterilizate în fiole din producția națională nu suferă modificări peste limitele acceptate de N. I. pentru produsele respective și ca atare fiolele romînești corespund necesităților industriei noastre de medicamente.

— Se arată că produsele Institutului de seruri și vaccinuri pot fi condiționate în fiole din producția națională.

Articol intrat în redacție la 30.I.1964.

Indicele de clasificare : 615.494.8—012

FARMACIA
vol. XIII, nr. 5, anul 1965

Folosirea unor substanțe-etalon pentru dozarea fotocolorimetrică a fenolului

I. POPA, ANGELA VOICU, L. ARMĂȘESCU, T. STAN, N. IOANID
Catedra de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

Într-o lucrare anterioară I. Popa și colab. (3) au arătat că pentru dozarea colorimetrică a fenolului se poate folosi ca etalon compusul p-hidroxiazobenzensulfonamida, care substituie, cu succes, soluțiile diluate de fenol.

Întrucît în diverse tratate sînt menționați ca reactivi de cuplare sărurile de diazoniu ale p-nitroanilinei (4, 1) și ale acidului sulfanilic (2, 5), ne-am gîndit la sinteza azocoloranților rezultați și utilizarea lor ca etaloane, cît și la comportarea acestora față de compusul p-hidroxiazobenzensulfonamida.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Modul de lucru

Reactivii necesari :

A. *Prepararea etalonului de 4-hidroxi-4'-nitroazobenzen.* Solubilizarea substanței nu se poate face direct cu o soluție diluată de hidroxid de sodiu, deoarece se obține o masă rășinoasă, greu solubilă în apă. Din acest motiv, se recurge la un subterfugiu : substanța (0,1292 g) se dizolvă într-o cantitate relativ mică de acetonă (circa 30 ml), se adaugă apă distilată și apoi soluție 20/100 hidroxid de sodiu, pînă cînd nu se mai intensifică colorația soluției. Se încălzește ușor pentru îndepărtarea acetonei și, după răcire, se diluează soluția la 1 000 ml (1 ml=0,05 mg fenol). Etalonul de lucru se prepară diluînd 10 ml din soluția de mai sus la 100 ml și din care 1 ml=0,005 mg fenol.

B. *Prepararea etalonului de acid p-hidroxiazobenzensulfonic :* 0,295 6 g substanță se solubilizează cu ajutorul soluției 20/100 hidroxid de sodiu, după care se diluează cu apă la 1 000 ml (1 ml=0,1 mg fenol). Etalonul de lucru se prepară diluînd 5 ml din soluția de mai sus la 100 ml și din care 1 ml=0,005 mg fenol.

C. *Reactivul p-nitroanilină diazotată.* Se dizolvă 1,38 g p-nitroanilină în 12,5 ml acid sulfuric concentrat (d=1,84) și se diluează cu apă la 300 ml. După un repaus de 24 de ore soluția se filtrează.

Pentru obținerea reactivului diazotat, se iau 60 ml din soluția de mai sus și după răcire (30 de minute) la gheață, se amestecă cu 50 ml soluție azotit de sodiu 0,8 g/250 ml răcită în aceleași condiții.

Reactivul se prepară extemporaneu și în cantități strict necesare, ținînd seama de raportul dintre soluții (6:5).

D. *Reactivul acid sulfanilic diazotat.* Se dizolvă 1,91 g acid sulfanilic la 250 ml apă distilată (2). La 50 ml soluție de acid sulfanilic se adaugă 10 ml acid sulfuric 1:3 (25% în volume) și se răcește timp de 30 de minute la gheață. Separat se răcesc 50 ml azotit de sodiu 0,8 g/250 ml. După răcire, soluțiile se amestecă. Reactivul diazotat se prepară extemporaneu și în cantități strict necesare, ținînd seama de raportul dintre volumele de reactivi.

E. Soluție 8% sau 20/100 de hidroxid de sodiu.

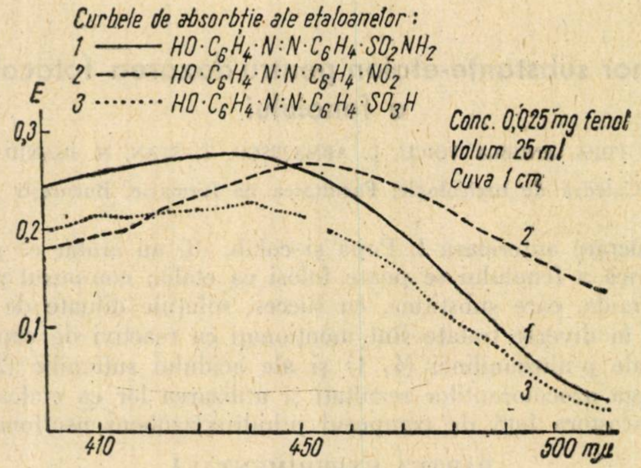


Fig. 1

Obținerea curbelor de etalonare. Din fiecare soluție-etalon de lucru se iau cantități determinate și în ordine crescătoare, corespunzătoare pînă la 30 μg fenol ; se adaugă 5 ml soluție 8% hidroxid de sodiu și se completează cu apă distilată la 25 ml.

Soluția de compensare, pentru citirea absorbției la fotocolorimetrul I.O.R., se compune din 5 ml soluție 8% hidroxid de sodiu și apă distilată pînă la 25 ml.

Din fig. 1, în care sînt înscrise curbele de absorbție ale etaloanelor folosite (la aceeași concentrație de fenol), ca și a p-hidroxiazobenzensulfonamidei, în domeniul λ=400—510 mμ, se pot constata următoarele :

1. În domeniul λ=400—450 mμ, p-hidroxibenzensulfonamida are absorbția cea mai mare.

2. În domeniul λ=450—510 mμ, 4-hidroxi-4'nitroazobenzenul are o absorbție mai mare decît p-hidroxiazobenzensulfonamida.

3. La λ=450 mμ, curbele de absorbție ale 4-hidroxi-4'-nitroazobenzenului și ale p-hidroxiazobenzensulfonamidei se întretaie și, prin urmare, ambii compuși au aceeași absorbție și deci aceeași sensibilitate.

4. La λ=420—510 mμ, acidul p-hidroxiazobenzensulfonic manifestă o absorbție față de lumină mult mai slabă decît ceilalți doi componenți.

Curbele de absorbție au fost determinate la spectrofotometrul Beckman model B.

Operațiile de măsurarea extincțiilor la fotocolorimetrul I.O.R. s-au făcut cu filtrul S. 47 (=465 mμ).

Din fig. 2 se poate constata că este urmată legea lui Beer pentru concentrații de la 0—30 μg fenol, folosind cuva de 2 cm. Tot în fig. 2 sînt cuprinse unele date de lucru.

a) Folosirea reactivului p-nitroanilină diazotată. La 10 ml soluție diluată de fenol (concentrația sub 0,5 mg%) se adaugă 1 ml reactiv diazotat (preparat extemporaneu și rece) și apoi 5 ml soluție 8% hidroxid de sodiu. După un repaus de 30 de minute se completează volumul cu apă distilată pînă la 25 ml.

Tabelul I

Cantitatea de fenol (în mg)		
Luată în lucru	Găsită cu reactivul : — sulfanilamidă — p-nitroanilină — acid sulfanilic	p. 100
0,010	0,010 5	105,0
	0,009	90,0
	0,009 5	95,0
0,015	0,015 2	101,3
	0,014	93,3
	0,015 6	104,0
0,020	0,019 5	97,5
	0,019	95,0
	0,020	100,0
0,025	0,025	100,0
	0,024 5	98,0
	0,25	100,0
0,030	0,029 5	98,3
	0,028	93,3
	0,30 6	102,0

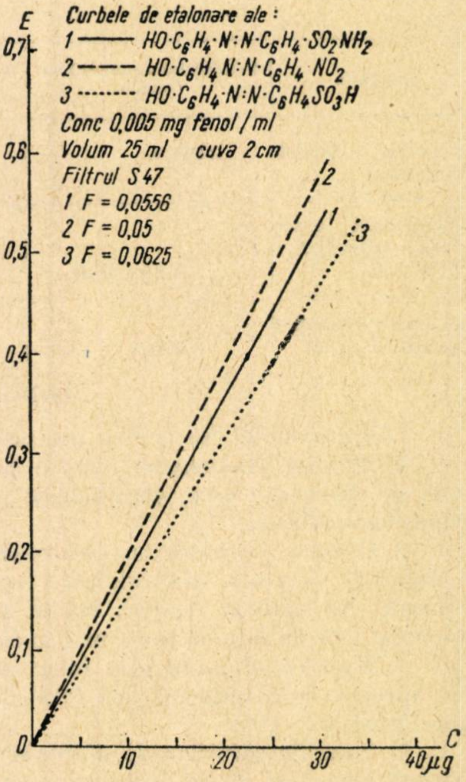


Fig. 2

Soluția de compensare sau de fond este constituită din 10 ml apă distilată, 1 ml reactiv diazotat și 5 ml soluție 8% hidroxid de sodiu completați cu apă la 25 ml.

Rezultatele obținute cu cantități diferite de fenol sînt cuprinse în tabelul I.

b) Folosirea acidului sulfanilic diazotat. La 10 ml soluție diluată de fenol (concentrația sub 0,5 mg%) se adaugă 10 ml reactiv diazotat și apoi 2 ml 20/100 hidroxid de sodiu ; după 30 de minute se completează cu apă la 25 ml.

Soluția de compensare se compune din 10 ml apă, 10 ml reactiv diazotat, 2 ml 20/100 hidroxid de sodiu și se completează cu apă distilată la 25 ml.

Rezultatele obținute cu diverse cantități de fenol sînt cuprinse în tabelul I.

Din compararea rezultatelor obținute, se poate observa că, în general, eroarea metodei este cuprinsă între ±5%.

Discuții. În afara faptului că etaloanele de lucru prezintă un avantaj deosebit în metoda seriilor-etalon, ele mai permit și stabilirea curbei teoretice și practice a absorbției compușilor finali rezultați în urma operațiunilor descrise. Ele substituie cu succes soluțiile diluate de fenol care se alterează cu ușurință în timp.

Deşi în domeniul spectral ~ 470mμ, compusul 4-hidroxi-4'-nitroazobenzen prezintă o absorbţie mai mare în comparaţie cu celelalte etaloane folosite, totuşi reactivul sulfanilamidă diazotată şi reactivul sulfanilic diazotat prezintă o superioritate tocmai din cauză că soluţiile lor sînt incolore şi soluţiile de compensare au o extincţie mică, în raport cu cea a p-nitro-anilinei diazotate.

În completarea unor date, pentru dovedirea sensibilităţii reacţiilor folosite, redăm tabelul II.

Tabelul II

Constante	p-hidroxiazobenzensulfonamida	4-hidroxi-4'-nitro-azobenzen	Acid-p-hidroxiazobenzensulfonic
Extincţia molară (465 mμ)	2 031,4	2 352,5	1 599,7
Concentraţia absolută specifică E = 1,00	4,65 μg/ml	4 μg/ml	5,88 μg/ml
Valoarea extincţiei pentru 1 μg/ml	0,215	0,25	0,17

CONCLUZII

Din ansamblul lucrării se pot desprinde următoarele :

1. Sinteza etaloanelor folosite pentru substituirea soluţiilor diluate de fenol se efectuează uşor, obţinîndu-se substanţe cu o puritate corespunzătoare scopurilor analitice.

2. Compusul p-hidroxiazobenzensulfonamida prezintă o absorbţie maximă în regiunea violetă a spectrului, iar în regiunea albastră 4-hidroxi-4'-nitroazobenzenul. În ambele regiuni, acidul p-hidroxiazobenzensulfonic manifestă o absorbţie faţă de lumină mult mai mică decît ceilalţi doi compuşi.

3. Eroarea obţinută prin folosirea sulfanilamidei şi a acidului sulfanilic este aproape de aceeaşi mărime (±5%), pe cînd pentru p-nitroanilină este mai mare (pînă la —10%).

4. Soluţiile sărurilor de diazoniu ale sulfanilamidei şi acidului sulfanilic prezintă avantajul că sînt incolore, spre deosebire de ale p-nitroanilinei. Acesta din urmă este mai indicat în cazul folosirii metodei seriilor etalon.

5. Compusul p-hidroxiazobenzensulfonamida prezintă faţă de acidul p-hidroxiazobenzen-4-sulfonic avantajul unei absorbţii mai mari, avînd, prin urmare, şi o limită de sensibilitate mai mare.

BIBLIOGRAFIE

1. ELKINS, HERVEY D. — The chemistry of industrial toxicology, ed. a II-a, Ed. John Wiley & Sons, New York, 1959, p. 384—385.
2. HANKE M. T., KOESSLER K. K. — *J. biol. chem.*, 1922, vol. 50, p. 235.
3. POPA I. şi colab. — Folosirea p-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru dozarea colorimetrică a fenolului în toxicologie, *Farmacia (Buc.)*, 1964, vol. XIII.
4. PREDTECENSCHI V. E., BOROVSCAIA V. M., MARGOLINA L. T. — Metode de laborator clinic (trad.), Ed. de stat pentru literatura ştiinţifică, Bucureşti, 1952, p. 387—388.
5. STRAUS HUGO şi colab. — Lucrări practice de igienă generală şi comunală, Ed. medicală, Bucureşti, 1957, p. 439—441.

Articol intrat în redacţie la 13.X.1964. Indicele de clasificare : 615;778.1:545.81

FARMACIA
vol. XIII, nr. 5, anul 1965

Contribuții la prepararea extractului fluid de corn de secară

P. IONESCU-STOIAN, PETRA BAN, E. SAVOPOL, DORINA DINCĂ, ELENA GEORGESCU
Lucrare efectuată în laboratorul de Tehnică farmaceutică, IMF București

Majoritatea farmacopeelor au oficializat extractul fluid și, mai recent, extractul uscat, farmacopeele noi părăsind extractul moale.

Deși prezintă dificultăți din punctul de vedere al stabilității principiilor active, totuși extractul fluid este încă menținut în farmacopee, datorită posibilității de a fi folosit sub formă injectabilă și de a fi asociat în diferite forme farmaceutice.

În legătură cu prepararea extractului fluid, s-au publicat numeroase lucrări privitoare la metodele de extracție, vehiculele indicate și mai ales în legătură cu stabilitatea preparatului.

Toți autorii sînt de acord că este necesară degresarea prealabilă a cornului de secară, mai ales dacă extracția se face cu alcool concentrat.

Unii autori consideră, în acest caz, indispensabilă degresarea pentru evitarea alterării preparatului, deoarece, uleiul rămas în extract și neseparat poate degrada alcaloizii. Alți autori arată că dacă se folosește alcoolul de 45°, în extract trece cel mult 1% ulei, în care caz influența acestuia asupra stabilității extractului este foarte redusă.

Ca vehicul se recomandă apa sau apa cloroformată cu 0,4% acid tartric. Extracțiile cu apă dau randamente reduse ; totuși, se pot obține randamente superioare dacă extracția se execută în prezența agenților tensioactivi [cationici (clorura de hexadecil piridiniu) sau anionici (dodecilsulfat de sodiu)].

Frecvent se folosește alcoolul de diferite concentrații.

Alcoolul este acidulat cu acid tartric, amestec de acid tartric și acid citric, acid clorhidric sau acid acetic.

Nu se recomandă folosirea acidului sulfuric și nici o acidulare prea accentuată cu acid clorhidric, deoarece grăbește degradarea alcaloizilor.

Pentru prepararea extractului fluid s-au propus metodele clasice : macerării repetate, percolare, repercolare, considerîndu-se superioară percolarea, turboextracția și extracția cu ultrasunete.

Toate farmacopeele aduc extractul fluid la un anumit titru în alcaloizi totali, care variază între 0,04 și 0,07%.

Dacă drogul este bogat în alcaloizi, se propune repercolarea sau chiar prepararea unui extract fluid 1:2, fără concentrare, evitîndu-se degradarea alcaloizilor prin încălzire.

Indiferent de procedeul aplicat și vehiculul folosit, extractele fluide de corn de secară au o stabilitate redusă datorită fragilității alcaloizilor a căror degradare a fost pusă pe seama diferiților factori cum sînt : căldura, oxigenul

din aer, peroxizii din uleiul rînced al drogului, proteinele din drog, alcalinitatea mediului, lumina.

Prin căldură (peste 40°), alcaloizii activi (ergonovina, ergotamina, ergocristina etc.) trec în izomeri inactivi (ergonovinina, ergotaminina, ergocristinina etc.). Această izomerizare este mai mare la alcaloizii insolubili în apă (50%) decît la cei solubili (20—30%).

Fenomenul are loc mai încet la temperaturi cuprinse între 5 şi 20°.

Oxidarea datorită oxigenului din aer produce degradări care ajung la 40—60% la extractul stabilizat şi 77—90% la cel nestabilizat, în timp de 12 luni.

Prezenţa proteinelor extrase, alături de alcaloizi, cînd se foloseşte alcool de concentraţii mai mici, micşorează stabilitatea extractelor.

De asemenea, celelalte substanţe care formează balastul (DAB VI prevede reziduu la evaporare 10,20%) pot constitui o cauză de degradare a extractelor fluide, deşi extractele cu 2,5% reziduu (preparate cu alcool de 96°) au arătat o pierdere de circa 40% în patru luni.

Studiile privind influenţa pH mediului asupra stabilităţii extractelor fluide arată că pH-ul optim este cuprins între 3 şi 4, acţiunea fiziologică scăzînd la un pH peste 5. Alţi autori consideră că intervalul de pH al stabilităţii poate fi lărgit între 1,82 şi 6,05.

Mediul apos şi lumina sînt considerate, de asemenea, factori de inactivare, cînd alcaloizii suferă o hidroliză ce poate merge pînă la acid izolizergic şi lumiergotamină sau ergină ; de aceea este de prevăzut că extractele uscate să fie mai stabile decît cele moi sau fluide, ceea ce a determinat oficializarea în unele farmacopee.

Pentru evitarea degradării principiilor activi, s-au propus diferiţi agenţi de stabilizare : hidrochinona, acidul hipofosforos, hipofosfitul de sodiu, bisulfitul de sodiu, fără rezultate vădite.

De asemenea, adaosul de glicerină, glucoză, manită nu au mărit stabilitatea. Alţi stabilizanţi propuşi sînt : acidul ascorbic, clorhidratul de cisteină şi acidul α-oxibenzilfosfinic. Totuşi, cifrele obţinute în ceea ce priveşte valoarea acidului ascorbic ca stabilizant, variază după autori ; astfel Fuchs arată o scădere de 15% după 6 luni şi 25% după un an ; Voigt găseşte după 1 an o pierdere de numai 10%, în timp ce Schou arată că 40% din alcaloizii insolubili şi 16% din cei solubili, sînt degradaţi după 1 an de conservare în prezenţa acidului ascorbic 1%.

Alţi autori semnalează, de asemenea, o degradare rapidă, chiar dacă s-a mărit cantitatea acidului ascorbic la 1,5%, cînd prezenţa aerului în flacoane a dus la o degradare de 40—60% în 6 luni.

Clorhidratul de cisteină 1% nu acţionează în extractele cu alcool sub 70°, iar acidul oxibenzilfosfinic limitează pierderile de alcaloizi la 20% în 6 luni.

Din aceste motive, extractul fluid trebuie conservat la frig, eventual sub azot şi împrospătat cînd conţinutul în alcaloizi scade sub limitele farmacopeelor.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ţinînd seama de indicaţiile literaturii, s-a studiat prepararea extractului fluid de corn de secară.

Pentru a ne orienta în vederea obţinerii de randamente cît mai mari, s-a efectuat dinamica extracţiei cu apă cloroformată (tabelul I) şi cu alcool de dife-

rite concentrații (tabelul II). S-au folosit acești doi dizolvanți ca atare și acidulați la pH = 3,5, cu acid tartric sau clorhidric. În toate cazurile, s-a lucrat cu același drog degresat, prelucrat prin percolare, colectîndu-se cîte 80 ml și completîndu-se cu solvent. Numărul porțiunilor colectate a variat între 7 și 10.

Cornul de secară utilizat de noi a avut un conținut de 0,406 0 g% alcaloizi.

În tabele sînt totalizate separat primele 5 porțiuni, pentru a se putea urmări mai ușor randamentele de extracție. În partea inferioară a tabelelor s-a înscris, în procente, cantitatea de alcaloizi extrasă din totalul de alcaloizi din drog (considerîndu-se 100% cantitatea de 0,406 0 g determinată după F.R.VII).

Tabelul I

Dinamica extracției alcaloizilor din cornul de secară cu soluție saturată de cloroform

Porțiunea	Apa saturată cu cloroform								
	Ca atare			Acidulată cu acid tartric			Acidulată cu acid clorhidric		
	Alcaloizi (g%)	Randament (g%)		Alcaloizi (g%)	Randament (g%)		Alcaloizi (g%)	Randament (g%)	
		Pe porțiuni	Cumulat		Pe porțiuni	Cumulat		Pe porțiuni	Cumulat
I	0,008 8	2,16	2,16	0,001 5	0,38	0,38	0,001 5	0,38	0,38
II	0,011 2	2,76	4,92	0,002 6	0,64	1,02	0,002 7	0,64	1,02
III	0,015 4	3,79	8,71	0,005 1	1,25	2,27	0,006 8	1,67	2,69
IV	0,016 4	4,04	12,75	0,017 7	4,32	6,59	0,018 1	4,34	7,03
V	0,013 1	3,22	15,97	0,020 5	5,02	11,61	0,015 1	3,78	10,81
I–V	0,064 9	—	15,97	0,047 4	—	11,61	0,044 2	—	10,81
VI	0,012 7	3,12	19,09	0,035 6	8,64	20,25	0,036 7	9,04	19,85
VII	0,010 2	2,51	21,60	0,030 5	7,56	27,81	0,027 7	6,82	26,67
VIII	0,007 1	1,74	23,34	0,017 9	4,33	32,14	0,012 7	3,12	29,79
IX	0,006 2	1,52	24,86	0,005 1	1,25	33,39	0,004 6	1,08	30,87
X	0,006 2	1,35	26,21	0,000 9	0,26	33,65	0,000 8	0,21	31,08
I–X	0,106 6	—	26,21	0,137 4	—	33,65	0,126 7	—	31,08

Din studierea randamentelor, se observă că prepararea extractului fluid prin colectarea primei sau a primelor două porțiuni nu este posibilă la percolarea cu apă, chiar dacă pH este adus la 3,5. Extracția ajunge la un maxim după o perioadă de timp, la a 5-a sau a 6-a extracție, ceea ce denotă că îmbibarea și extracția are loc în timp și se petrece în același mod, indiferent de aciditatea mediului.

Randamentele finale, după culegerea a 10 fracțiuni de lichid extractiv sînt foarte scăzute, ceea ce arată că apa nu este dizolvantul potrivit.

Deși se utilizează apă saturată cu cloroform, au loc fermentații în soluții extractive.

Din datele obținute de noi, rezultă că randamentele nu sînt satisfăcătoare, independent de concentrația alcoolică și acidularea alcoolului diluat. În condițiile noastre de lucru, cele mai bune rezultate s-au obținut cu alcool de 80° acidulat cu acid clorhidric.

Pentru a se evita concentrarea soluției extractive la cald, unii specialiști recomandă prepararea extractului fluid prin percolare sau repercolare, în scopul obținerii unei părți sau două de extract fluid dintr-o parte de drog.

Rezultatele obținute de noi în studiul dinamicii extracției arată că, prin culegerea primelor fracțiuni de percolat, se pot obține extracte fluide potrivit

Tabelul II A

Dinamica alcaloizilor din cornul de secară, cu alcool 40c

Porțiunea	Alcool 40c								
	Ca atare			Acidulată cu acid tartric			Acidulată cu acid clorhidric		
	Alcaloizi (g%)	Randament (g%)		Alcaloizi (g%)	Randament (%)		Alcaloizi (g%)	Randament (%)	
		Pe porțiuni	Cumulat		Pe porțiuni	Cumulat		Pe porțiuni	Cumulat
I	0,038 1	9,53	9,53	0,063 6	15,90	15,90	0,081 9	20,49	20,49
II	0,027 6	6,90	16,43	0,029 7	7,42	23,32	0,035 8	8,95	29,44
III	0,019 0	4,75	21,18	0,025 6	6,40	29,72	0,025 6	6,40	35,84
IV	0,013 7	3,43	24,61	0,016 4	4,10	33,82	0,018 4	4,60	40,44
V	0,005 3	1,32	25,93	0,014 3	3,57	37,39	0,015 7	3,92	44,36
I–V	0,103 7	—	25,93	0,149 6	—	37,39	0,177 4	—	44,36
VI	0,005 3	1,32	27,25	0,010 2	2,55	39,94	0,008 2	2,00	46,36
VII	0,003 5	0,87	28,12	0,004 1	1,00	40,94	0,007 2	1,80	48,16
VIII	0,003 5	0,87	28,99	0,003 6	0,90	41,80	0,006 1	1,50	49,66
IX	0,001 1	0,30	29,29	0,003 1	0,78	42,58	0,000 5	0,13	49,79
X	—	—	—	0,001 1	0,30	42,88	—	—	—
I–X	0,117 1	—	29,29	0,171 7	—	42,88	0,199 4	—	49,79

farmacopeelor. Acest procedeu, însă, este economicos, numai dacă restul materiei prime este supus repercolării.

S-a urmărit prepararea extractului fluid și prin macerare, timp de 7 zile, cu două părți alcool de diferite concentrații la o parte drog.

În tabelul următor, sînt date randamentele obținute, precum și reziduul.

Tabelul II B

Dinamica extracției alcaloizilor din cornul de secară cu alcool 60c și 70c

Porțiunea	Alcool 60c			Alcool 70c		
	Ca atare			Ca atare		
	Alcaloizi (g%)	Randament %		Alcaloizi (g%)	Randament (%)	
		Pe porțiuni	Cumulat		Pe porțiuni	Cumulat
I	0,047 1	11,77	11,77	0,108 2	27,50	27,50
II	0,036 0	6,00	17,77	0,049 2	12,30	39,80
III	0,021 4	5,35	23,12	0,021 3	5,32	45,12
IV	0,012 7	3,17	26,29	0,008 2	2,05	47,17
V	0,005 1	1,29	27,58	0,005 9	1,48	48,65
I–V	0,122 3	—	27,58	0,192 8	—	54,15
VI	0,002 2	0,55	28,13	0,005 7	1,47	50,12
VII	0,001 6	0,40	28,53	0,000 7	0,16	50,28
VIII	0,000 6	0,15	26,68	—	—	—
IX	—	—	—	—	—	—
X	—	—	—	—	—	—
I–X	0,126 7	—	28,68	0,199 2	—	50,28

După cum rezultă din datele prezentate, se pot obține extracte fluide corespunzătoare farmacopeelor, dacă se folosește alcool diluat de 60—80°.

Din aceleași date rezultă că macerarea dă randamente foarte slabe, cuprinse între 26,30 și 29,80, nefiind deci un procedeu economicos.

Tabelul II C

Dinamica extracției alcaloizilor din cornul de secară cu alcool 80c

Porțiunea	Alcool 80c								
	Ca atare			Acidulat cu acid tartric			Acidulat cu acid clorhidric		
	Alcaloizi (g%)	Randament (%)		Alcaloizi (g%)	Randament (%)		Alcaloizi (g%)	Randament (%)	
		Pe porțiuni	Cumulat		Pe porțiuni	Cumulat		Pe porțiuni	Cumulat
I	0,096 7	24,18	24,18	0,111 6	27,90	27,90	0,117 0	29,25	29,25
II	0,088 5	22,12	46,30	0,037 9	9,47	37,37	0,049 9	12,47	41,72
III	0,017 9	5,48	50,78	0,034 1	8,52	45,89	0,044 9	11,22	52,94
IV	0,006 9	1,72	52,50	0,021 5	5,37	51,26	0,025 5	6,37	59,31
V	0,006 6	1,65	54,15	0,013 5	3,37	54,63	0,024 1	6,02	65,33
I–V	0,216 6	—	54,15	0,218 6	—	54,63	0,241 4	—	65,33
VI	0,004 8	1,20	55,35	0,008 4	2,10	56,73	0,013 2	3,35	68,68
VII	0,000 7	0,17	55,52	0,003 8	0,95	57,68	0,006 0	1,50	70,18
VIII	—	—	—	0,001 1	0,29	57,97	0,001 8	0,45	70,63
IX	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I–X	0,222 1	—	55,52	0,231 9	—	57,97	0,262 4	—	70,63

Tabelul III

Vehicul	Alcaloizi (g%)	Randament (%)	Reziduu (g%)
Alcool 30c	0,008 4	4,13	—
Alcool 40c	0,030 9	15,22	2,78
Alcool 50c	0,045 6	22,46	1,71
Alcool 60c	0,053 4	26,30	1,45
Alcool 70c	0,059 1	29,11	1,32
Alcool 80c	0,060 5	29,80	1,11
Alcool 96c	0,046 4	22,85	0,78

Notă : drogul conține 0,406 g alcaloizi la sută

Urmărindu-se stabilitatea în timp a acestor extracte, s-a ajuns la datele menționate în tabelul IV.

Tabelul IV

Conservarea extractelor 2 : 1 obținute prin macerare

Vehicul	Conținutul în alcaloizi		Pierdere (%)
	La preparare	După 12 luni	
Alcool 30c	0,008 4	0.000 0	100,0
Alcool 40c	0,030 9	0,004 5	85,5
Alcool 50c	0,045 6	0,009 7	78,8
Alcool 60c	0,053 4	0,003 4	93,5
Alcool 70c	0,059 1	0,001 6	97,3
Alcool 80c	0,060 5	0,001 6	97,4
Alcool 95c	0,046 4	0,000 0	100,0

Din tabelul IV, reiese că după un an de conservare au loc pierderi însemnate de alcaloizi între 78,8 și 100%.

Din datele obținute de noi și de alți autori, rezultă că extractele fluide au o stabilitate redusă și din acest motiv se recomandă ca extractul fluid să fie preparat în cantități mici, prin dizolvarea extractului uscat.

Propunem pentru prepararea extractului fluid următoarea formulă :

Extractum corni secalis siccum	10,0 g
Acidum tartaricum	4,0 g
Acidum ascorbicum	1,0 g
Aqua	60,0 g
Alcohol aethylicus q.s.ad.	100,0 g

În formula noastră se folosește alcoolul de 40°, care permite solubilizarea extractului uscat cu lactoză.

Adaosul de acid tartric urmărește transformarea alcaloizilor-bază din extractul uscat în tartrați și, împreună cu acidul ascorbic, asigură un pH de 3,5 convenabil stabilității alcaloizilor.

Avînd în vedere stabilitatea redusă a alcaloizilor din cornul de secară în mediul apos sau hidroalcoolic, propunem înscrierea în noua ediție a farmacopeei a extractului fluid preparat extemporaneu prin dizolvarea extractului uscat de corn de secară după formula de mai sus.

Extractul fluid obținut conține 0,05 g alcaloizi la sută.

CONCLUZII

Din studiul efectuat asupra preparării extractului fluid de corn de secară se desprind următoarele concluzii :

— Dinamica extracției arată randamente de extracție insuficiente la apă cloroformată, chiar în mediu acid.

— Randamentele nu sînt satisfăcătoare nici cu o soluție hidroalcoolică, independent de concentrația alcoolică sau acidularea alcoolului diluat.

— Stabilitatea extractelor fluide preparate la rece nu este superioară extractelor preparate prin concentrare, indiferent de metoda de preparare (percolare, repercolare, macerare).

Prezența balastului nu afectează semnificativ stabilitatea extractelor fluide.

— Se propune prepararea extemporanee a extractelor fluide, prin dizolvarea extractului uscat de corn de secară într-o soluție acidă stabilizată, care va figura în Farmacopeea romînă, ed. a VIII-a.

BIBLIOGRAFIE

CORUBOLO L., GRIMS M., PETRIČIČ V. — *Scientia pharm.*, 1953, nr. 21, p. 144.
CZAKO L. — *Ber. ung. pharm. Gez.*, 1942, vol. 18, p. 42. (citat de Gstirner).
DEBSKA W., SPEICHERT H. — *Acta pol. pharm.*, 1957, vol. 14, p. 137—140.
FISCHER P., JORGENSON, TONNESEN M. — *Dansk. T. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 134.
FUCHS L. — *Sci. pharm.*, 1953, vol. 21, p. 20.
FUCHS L., SCOS E. — *Sc. pharm.*, 1952, nr. 20, p. 25.
GSTIRNER F. — Prüfung und Verarheitung von Arzneidrogen, Ed. Springer, Berlin, 1955.
GSTIRNER F., MÜLLER O. — *Pharmazie*, 1956, nr. 11, p. 112.
GSTIRNER F., MÜLLER O. — *Arch. Pharm.*, 1955, vol. 228/60, nr. 8/9, p. 393—400.
HECHT M., SCHIRNER W. — *C. Z.*, 1959, nr. 16 727.
HOLDERMANN R. — *Apotheke*, 1931, vol. 46, nr. 16.
IRGANG M. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1932, vol. 77, p. 1 278.

IRGANG M., STUART S. H., BIBBINS F. E. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1934, vol. 23, p. 1 104.
PAYER W. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1954, p. 618.
PINXTEREN (citat de Gstirner).
PÖHM — *Öst. Apoth. Ztg.*, 1953, nr. 7, p. 471.
PRYBILL A., MAURER K. — *Arch. Pharm.*, 1928, vol. 266, p. 464.
* * * — Remington Practice of pharmacy 1956 (Mack publishing Co Easton, Pensilvania, 1956.
RECHELMEYER H. — *Dtsch. Apoth., Ztg.*, 1954, vol. 94, nr. 1.
ROWE L. W., SCOVILLE W. L. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1931, vol. 20, p. 1 030.
SCHOU S., TÖNNESEN A. — *Dansk. T. Farm.*, 1940, nr. 2, p. 33 (citat de Gstirner).
SCHOU S. A., TÖNNESEN — *Dansk. T. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 45 (citat de Gstirner).
SCHOU S. A., TÖNNESEN — *Dansk T. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 49, (Citat de Gstirner).
SCHOU S. A., GÖJENSEN — *Dansk T. Farm.*, 1948, vol. 22, nr. 1 (Citat de Gstirner).
SCHOU S. A., TÖNNESEN — *Dansk T. Farm.*, 1949, vol. 13 (Citat de Gstirner).
SCHUMACHER G. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1940, vol. 55, p. 312.
SIEGRRIED B., SCHNEIDER — *Pharmac. Acta helv.*, 1953, vol. 28, p. 169.
SILBER A., SCHULZE T. — *Pharmazie*, 1953, nr. 8, p. 675.
STARKE E. — *Südd. Apoth. Ztg.*, 1947, vol. 87, p. 314.
STOLL A. — *Helv. Chim. Acta*, 1945, vol. 28, p. 1 283.
TRZEBINSKI J., IESKAW WICHLINSKI — *Acta pol. pharm.* 1959, vol. 16, p. 259—267.
TUDERMAN L. — *Farm. Tid.*, 1959, vol. 69, p. 565—571 ; Ref. *C. Z.*, 1960, vol. 27, p. 8 951.
VOIGT R. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 297.
VOIGT R. — *Pharmazie*, 1959, nr. 13, p. 522—529.
VOIGT R. — *Pharm. Zentralh.*, 1958, nr. 9, p. 405—412.
VOIGT R., WEISS F. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 212.
VOIGT R., WEISS F. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 319.

Articol intrat în redacție la 3.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.711.72—012

Răspuns cititorilor

Farmacia nr. 1 Bacău ne trimite spre rezolvare două formule cu incompatibilități.

Ținînd seama de experimentările făcute în laborator indicăm următoarele metode de preparare :

Rp. Apă de mentă Apă de melisă Apă cloroformată	$\overline{aa}$	40,00
Citrat de sodiu		4,00
Clorhidrat de novocaină		1,00
Clorhidrat de codeină		0,15
Clorhidrat de papaverină		0,60
Sirop de beladonă		30,00
D.s. intern		

Citratul de sodiu în soluție apoasă are un pH de aproximativ 8.

Din cauza reacției alcaline, precipită novocaina și papaverina. Clorhidratul de codeină, deși eliberează codeina, aceasta fiind solubilă 0,80% rămîne în soluție.

De aceea, pentru a se evita precipitarea papaverinei și novocainei este necesar să se realizeze un pH acid = X 4,0—4,5.

Modul de preparare

Citratul de sodiu se dizolvă în apa de mentă și se aduce la pH 4 cu o soluție concentrată de acid citric (acid organic cu anion comun cu citratul de sodiu).

Clorhidratul de novocaină, codeină și papaverină se dizolvă în apa de melisă și cloroformată. Se amestecă cele două soluții și se controlează din nou pH, pentru a fi 4,0—4,5. Apoi se completează cu siropul de beladonă.

Rp. Urotropină Benzoat de sodiu	$\overline{aa}$	12,00
Tra beladona		6,00
Clorhidrat de papaverină		1,20
Apă cloroformată		50,00
Apă de mentă		30,00
Apă distilată		90,00
D.s. intern		

Benzoatul de sodiu are în soluție o reacție neutră.

Urotropina, o reacție slab alcalină, cca. 7,5.

În mediu alcalin creat de urotropină precipită papaverina-bază.

În cazul nostru, acidularea soluției în scopul obținerii unui pH favorabil menținerii papaverinei în soluție nu este posibil, întrucît la acidulare chiar cu acid citric, precipită acidul benzoic. Solubilitatea acidului benzoic fiind 0,3%, separă sub forma unui precipitat alb amorf.

De asemenea, clorhidratul de papaverină nu poate fi prelucrat sub formă de suspensie, dat fiind faptul că este prescris într-o cantitate care depășește doza maximă în 24 de ore.

Din toate aceste motive, rezultă prelucrarea în două flacoane separate.

Modul de preparare

Într-un flacon se dizolvă clorhidratul de papaverină în apa de mentă, cloroformată și distilată și se completează cu tinctura de beladonă.

În celălalt flacon, se dizolvă urotropina și benzoatul de sodiu în 176 g de apă.

Concomitent se modifică și modul de administrare.

Petra Ban

INFORMAŢIE

Al IV-lea Congres de farmacie din Jugoslavia

Între 12 şi 15.X.1964 a avut loc la Opatija, în R.S.F. Iugoslavia, al IV-lea Congres de farmacie, organizat de Asociaţia farmaciştilor Croaţi. La această importantă manifestare ştiinţifică-profesională au luat parte circa 1 300 de farmacişti din ţara vecină şi peste 40 de oaspeţi din alte ţări. Din ţara noastră, au participat prof. Ionescu Stoian, directorul Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, conf. V. Zotta, secretarul Societăţii de farmacie din cadrul U.S.S.M. şi Florica Ionescu, cercetător principal la Institutul „Dr. I. Cantacuzino".

La şedinţa de deschidere a congresului, care a avut loc în dimineaţa zilei de 12.X.1964, a luat cuvîntul Moma Markovici, secretarul general al Uniunii pentru Sănătatea publică şi politică socială, care a prezentat realizările în domeniul farmaciei de la ultimul Congres din 1960. A urmat referatul ţinut de Venceslav Pavlov, preşedintele Direcţiei farmaceutice a Uniunii pentru Sănătatea publică şi politică socială, despre „Unele probleme actuale ale profesiei de farmacist". S-au arătat rezultatele obţinute în perioada cuprinsă între al III-lea şi al IV-lea congres, precum şi măsurile luate în sectorul sanitar prin introducerea unor sisteme legiferate, administrative şi financiare, în toate instituţiile sanitare.

În după amiaza aceleiaşi zile, a fost deschisă o expoziţie de produse farmaceutice şi aparatură, fabricate în Iugoslavia, precum şi unele standuri cu produse ale unor firme străine.

În cea de-a doua zi, lucrările congresului s-au desfăşurat pe secţii. Au fost expuse circa 200 de lucrări şi referate ştiinţifice şi 5 referate de organizare.

La Secţia de farmacognozie, care şi-a desfăşurat lucrările în sala hotelului „Central", au fost prezentate 32 de lucrări, la care am remarcat preocupările cercetătorilor pentru lucrări de cromatografie în strat subţire, absorbţie pe coloană, izolări de acizi aromatici, alcaloizi şi glicozizi, studii farmacognostice, precum şi influenţa unor îngrăşăminte asupra conţinutului în principii activi şi uleiuri din unele plante.

La Secţia de chimie farmaceutică, au fost prezentate 23 de lucrări şi referate. Am remarcat preocupările cercetătorilor pentru sinteza unor derivaţi noi din seria imidazolului, a acizilor chinoleincarbonici, a hidroxicumarinelor, pirol-cetonelor, acizilor piridazinalchil-carboxilici etc., aplicînd metode moderne ca: oxidări Oppenhauer în seria hormonilor steroidici, reduceri cu hidrură de litiu şi aluminiu etc.

Sala arhiplină, atenţia şi discuţiile participanţilor au demonstrat interesul deosebit pentru lucrările prezentate la această secţie.

Secţia de tehnologie farmaceutică şi-a desfăşurat lucrările în sala hotelului „Palme", unde, printre cele 23 de lucrări prezentate, am remarcat preocuparea pentru aplicarea liofilizării în producţia preparatelor farmaceutice pentru aplicarea parenterală, pentru standardizarea şi producţia derivatelor sanguine şi derivatelor de plasmă, pentru oxizii de polietilen din producţie indigenă ca bază de unguente şi supozitoare, pentru rezistenţa straturilor enterice la tablete etc.

Trebuie să mai reliefăm preocupările asupra metodelor tehnologice de producere a apei demineralizate în practica farmaceutică, asupra calităţii sticlei din producţie indigenă pentru cerinţele farmaceutice, ambalaje pentru unguente, precum şi preocupările pentru calitatea preparatelor cosmetice.

Cele mai multe lucrări, în număr de 41, au fost prezentate la Secţia de chimie analitică şi s-au referit în special la analiza şi controlul medicamentelor, atît chimice, cît şi de origine vegetală. Au fost expuse metode moderne, spectrofotometrice,

electroforetice, cromatografie în strat subțire, spectre în I.R. și în U.V. etc., separarea și identificarea unor alcaloizi, analiza unor amestecuri de medicamente, precum și identificarea și determinarea unor impurități în produsele farmaceutice. La această secție au fost prezentate și unele lucrări asupra controlului toxicologic al antibioticelor.

La Secția de biochimie au fost expuse 40 de lucrări și referate de un deosebit interes. Astfel, lucrări privind producția preparatelor din sînge uman înlocuitor al plasmei, echipamentul de transfuzii, aspectele biochimice ale pirogenelor, determinarea fracțiunilor lipidice din seruri, activitatea glutaminazelor în serurile sanguine, determinarea iodului hormonal etc.

De un deosebit interes au fost referatele prezentate la Secția de farmacologie. Cele 26 de lucrări au reprezentat cercetările asupra unor probleme, ca: acțiunea preparatelor indigene de digitala, influența digitoxinei asupra eficacității colinesterazei pe inima animalelor de experiență, stabilitatea unor oxime în sucul tubului digestiv, compararea acțiunii unor medicamente administrate pe căi deosebite și altele.

La secția de Istoria farmaciei și organizare farmaceutică, care și-a desfășurat lucrările în sala mică a hotelului „Zagreb", au fost expuse unele statistici farmaceutice, istoria unor farmacii din Serbia, precum și „Codexul cu privire la etica profesională", care este recomandat ca un important document pentru toți muncitorii sanitari.

Din țara noastră au fost trimise la al IV-lea Congres de farmacie din Iugoslavia 10 lucrări științifice ale diferiților cercetători din facultăți și institute. Două dintre acestea, din domeniul tehnicii farmaceutice, au fost expuse de prof. P. Ionescu Stoian și au fost primite cu deosebit interes de auditoriul din această secție.

În a treia zi, în sala mare a hotelului „Kvarner", au fost prezentate în ședință plenară două referate generale. Prof. Dr. Acacici din Zagreb în referatul său „Fitochimia în terapia contemporană" a arătat că unele grupe de medicamente sînt incontestabil dominante. Printre acestea sînt antibioticele, heterozidele cardiotonice, unele hipotonice și sedativele. Dezvoltarea impetuoasă a chimiei de sinteză de la începutul acestui secol prevestea predominarea medicamentelor de sinteză în terapeutică. Astăzi se poate afirma că medicamentele biologice, din punct de vedere al valorii lor, rivalizează cu cele sintetice. Astfel se explică faptul că în Iugoslavia se acordă toată atenția cercetărilor în vederea stabilirii precise a componenței lor.

Prof. dr. M. Danilovici din Belgrad, în referatul său „Metodele moderne de separare și aplicarea lor în farmacii", arată că producția și controlul preparatelor farmaceutice, îndeosebi cele biologice, constituie, într-adevăr, o problemă grea. Drogurile și preparatele galenice au, de cele mai multe ori, componente foarte asemănătoare ca structură și proprietăți fizico-chimice, ceea ce îngreunează foarte mult separarea lor, atît în scopul preparării, cît și în scopul analizei.

Cercetările mai noi menționează extracția în contra curent, diferite metode cromatografice, schimbătorii de ioni, metode biologice etc. Pentru a se alege metoda cea mai adecvată, trebuie să se cunoască proprietățile fizico-chimice ale componenților. Sînt făcute observații critice cu privire la metodele moderne de separare și la posibilitățile de aplicare a lor în farmacii.

A urmat ședința festivă de încheiere a lucrărilor congresului, la care s-au prezentat concluziile.

V. Zota

Din activitatea secţiilor de farmacie a filialelor U.S.S.M.

Filiala Bacău

Şedinţa din 22.I.1964

E. Mihailov — „Aspecte din unităţile noastre"
Toni Aronovici — „Prelucrarea planului de muncă pe 1964"

Şedinţa din 15.II.1964

I. Mihasovici — „Prelucrarea fişelor tehnice"
Olga Zillerman — „Despre calitatea medicamentelor"

Şedinţa din 7.III.1964

Ogioni — „Despre colire"
Rodion — Coreferat

Şedinţa din 16.IV.1964

Victoria Năstase — „Farmacodinamia antibioticelor"
Nina Ciornei — Coreferat

Şedinţa din 30.V.1964

T. Ionescu — „Probleme de deontologie profesională"
Iulia Zavati — „Dare de seamă asupra consfătuirii de farmacie de la Herculane"

Şedinţa din 19.VI.1964

Gh. Niculescu — „Farmacoterapia unor tulburări ale sîngelui"
Al. Pastia — „Toxicologia unor plante medicinale în aparenţă inofensive"

Şedinţa din 6.IX.1964

Al. Ciuică — „Elemente radioactive în terapeutică"
Iulia Zavati — „Informare asupra Simpozionului de la Craiova"

Şedinţa din 12.X.1964

Olga Zilberman — „Aspecte tehnice la prepararea unor reţete magistrale"
Toni Aronovici — „Rezolvarea unor formule magistrale cu incompatibilitate"

Şedinţa din 15.XI.1964

Georgeta Cărăuşu — „Medicamente hepatoprotectoare"
Toni Aronovici — „Discuţii pe marginea revistei «Farmacia» nr. 8"

Ședința din 20.XII.1964

Janete Pizaru — „Uniformizarea tehnicei de lucru și prezentarea uniformă a unor prescripții magistrale. Probleme legate de rezolvarea unor formule magistrale cu incompatibilități".

Filiala Crișana

Ședința din 23.I.1964

S. Leucuția — „Medicamente citostatice"
M. Pop — „Medicamente noi"

Ședința din 20.II.1964

Cornelia Vintilă — „Soluții injectabile remineralizante"

Ședința din 29.III.1964

Melania Caba și colab. — „Conferința națională de farmacie" ; „Contribuții la obținerea unor comprimate retard"

Ședința din 16.IV.1964

Florica Bențe — „Probleme deontologice"

Ședința din 14.V.1964

Z. Urszinyi — „Întrebuințarea izotopilor radioactivi în terapeutică"

Ședința din 18.VI.1964

Z. Bernath — „Posibilitățile și necesitățile de sinteză în farmacie"

Ședința din 9.VII.1964

Cornelia Vintilă — „Soluția injectabilă de lactat de sodiu"

Ședința din 21.VIII.1964

I. Galbacs — „Învățămîntul farmaceutic din Romînia"

Ședința din 4.X.1964

A. Baloș — „Medicația digitalică"
Elena Donescu și colab. — „Supozitorul cu digitala"
Cornelia Vintilă și colab. — „Boala hipertensivă și terapia medicamentoasă"
L. Kiss — „Controlul analitic al unor forme medicamentoase cu conținut în vasodilatatoare"
V. Ciocănelea — „Contribuții la studiul soluțiilor extractive de digitala"
P. Ionescu Stoian — „Forme farmaceutice ale unor medicamente folosite în arterioscleroză"

Ședința din 10.XII.1964

A. Spitzer — „Dozarea H.I.N.-ului în prezența PAS-ului sodic"
V. Popovici — „Contribuții la dozarea rivanolului"
A. Schweiger — „Contribuții la conservarea medicamentelor".

Filiala Galați

Sub filiala Galați

I. Gaiu — „Importanța principiilor deontologice în farmacie"
S. Riven și colab. — „Antibiograma și importanța ei"
A. Bauer — „Noi medicamente romînești"
Marcela Bauer — „15 ani de la naționalizarea farmaciilor"
E. Finkelstein — „Sulfamide antidiabetice"
I. Gaiu — „Aspecte de la Consfătuirea de farmacie de la Herculane"

Subfiliala Brăila

C. Sussman — „Noi medicamente neuroleptice"
C. Ravinca — „Intermedii folosite în prepararea formulelor magistrale"
Elena Perşoiu — „Medicamente ganglioplegice"
Natalia Constantinescu — „Ultrasunetele și aplicarea lor în terapeutică"
Elena Roşioru — „Tetraciclinele"
Marieta Popescu — „Substanțe de contrast"
I. Nedelcuț — „Medicația cu anticoagulante"
P. Serafimov — „Corelația dintre structură și acțiune farmacodinamică la anticoagulante"
Valentina Stănescu — „Enzimele și rolul lor"
Maria Constantinescu — „Considerații pe marginea activității la masa de analiză"
Aurora Buhoci — „Informare asupra consfătuirii farmaciștilor de la Herculane"
E. Sigmund — „Pregătirea componentelor pentru soluții injectabile"

Subfiliala Focşani

D. Cru — „Întrebuințarea rațională a medicamentelor"
Virginia Dumitrescu — „Indicațiile și contraindicațiile hipnoticelor"
Florin Covaci — „Preparate noi romînești"
Elis. Oprescu — „Intoxicațiile cu hidrazidă"
J. Bernstein — „Corticosteroizii"
Lidia Vasiliu — „Formele magistrale cu corticosteroizi"
A. Bergher — „Sulfamide diuretice"

Subfiliala Tecuci

Gh. Macarie — „Stabilirea pH-ului la diverse soluții preparate în farmacie"
Silvia Scorțaru — „Geluri și emulgatori"
D. Marcus — „Rolul enzimelor în organism"
Eugenia Mustea — „Vitaminoterapia, abuzul și contraindicațiile"
S. Teleoacă — „Alergia la antibiotice"

Filiala Hunedoara

Ședința din 4.III.1965

L. Iovu — „Aspecte din toxicologia stricninei"
E. Apostol — „Vitamine liposolubile"
P. Goth — „Medicamente noi"

Ședința din 7.VI.1964

V. Rusu — „Deontologia farmaceutică"
A. Lobud și colab. — „Aspecte de la Consfătuirea de farmacie de la Herculane"
E. Mamolea — „Analiza calitativă a medicamentelor"
A. Fianu — „Purificarea oleului de Helianti"

Ședința din 18.IX.1964

Sylvaiu Rasseu — „Eficacitatea terapeutică a fosfobionului"
C. Iogulescu — „Incompatibilități rezultate din asocierea soluțiilor injectabile în seringă"
E. Dăianu — „Prepararea soluțiilor de lactat de sodiu"
Gh. Dăianu — „Posibilități de folosire a aburilor supraîncălziți la prepararea apei distilate și la încălzirea autoclavelor"
A. Gherman — „Aspecte de la consfătuirea de farmacie de la Craiova"
C. Delagreaca — „Aspecte din asistența cu medicamente a sectorului agricol și minier din Raionul Brad"

Ședința din 25.XI.1964

C. Modorcea și colab. — „Medicația diuretică"
L. Rapolti — „Apa distilată și apa demineralizată"
C. Micu — „Noțiuni generale despre substanțele pirogene"

Ședința din 11.XII.1964

P. Ionescu-Stoian — „Concepții noi în domeniul medicamentului, cum se oglindesc în F. R. VIII".

Filiala Iași

Ședința din 9—10.X.1964

Sesiune științifică cu tema — „Antibiotice și corticosteroizi la receptură"

Ședința din 18.XI.1964

M. Cotrău — „Toxicologia maselor plastice"

Ședința din 17.XII.1964

E. Bîlbîie — „Colire uleioase"
St. Ciulei — „Flora medicinală spontană în pădurea Dobrina-Huși"
St. Ciulei — „Despre opera botanică a farm. Huzum"
E. Grigorescu și colab. — „Date în legătură cu acțiunea diuretică a cîtorva plante medicinale"

Filiala Mureș—Autonomă Maghiară

Ședința din 29.X.1964

L. Martonfi și colab. — „Identificarea microcristalografică a anestezicelor locale"
P. Soos — „Microdozarea catalitică titrimetrică a iodului în ape naturale"
S. Varteréz și colab. — „Studii comparative asupra diferitelor sisteme gutătoare"
B. Tökés și colab. — „Despre situația actuală a teoriei rezonanței electronice"

Ședința din 16.XII.1964

G. Feszt și colab. — „Cercetări privind efectul frunzelor de merișor"
L. Adam și colab. — „Utilizarea *tween*-urilor în practica farmaceutică"
G. Rácz și colab. — „Conținutul în alcaloizi totali ai tulpinilor de *Datura sp.*"

Filiala Ploiești

Ședința din 17.I.1964

R. Mihail — „Prima farmacopee din lume"
Elena Constantinescu — „Dare de seamă asupra activității U.S.S.M.".

Ședința din 21.II.1964

Ioana Bărbulescu — „Factor de protecție hepatică"
R. Mihail — „Izotopi radioactivi"

Ședința din 27.III.1964

Elena Belciu — „Tuberculostatice minore sau de releu"
A. Nan — „Incompatibilități rezolvate în colectivul farmaciei 3"

Ședința din 26.IV.1964

V. Ciocănelea — „Date noi în operații de dizolvare și solubilizare"
P. Ionescu-Stoian — „Tablete cu acțiune întîrziată"

Ședința din 21.V.1964

Elena Constantinescu și colab. — „Forme farmaceutice cu steroizi cortizonici de sinteză"
I. Ionescu — „Corticoterapia în reumatism"
M. Cardoș — „Corticoterapia în hepatita epidemică, boala ulceroasă, hipertensiune arterială și diabet"
E. Bădescu — „Corticoterapia în bolile sistemului hematopoietic"

Şedinţa din 19.III.1964

Elena Pangrati — „Metode de sterilizare"
Elena Constantinescu — „Soluţii injectabile cu fenotiazine"

Şedinţa din 25.IX.1964

Beatrice Mirciou — „Corectivi ai gustului pentru preparate farmaceutice"
Gh. Constantinescu — „Prepararea soluţiilor gram-volum prin cîntărire"
Elena Constantinescu — „Cîteva aspecte noi în prepararea formelor farmaceutice în F. R. VIII"

Şedinţa din 16.X.1964

Pompilia Chiran — „Medicamente antihelmintice de sinteză"
Ana Palaghiţă — „Dezvoltarea tehnologiei unor forme medicamentoase şi perspective de viitor"

Şedinţa din 20.XI.1964

Nina Nestorică — „Contraindicaţiile corticosteroizilor"
C. Calotescu — „Întrebuinţarea uleiului de floarea soarelui"

Şedinţa din 4—5.XII.1964, Sinaia

Consfătuirea de farmacie a Regiunii Ploieşti cu tema — „Calitatea medicamentului"

Filiala Cluj

Şedinţa din 26.III.1964

1. *Farm. V. Constantinescu şi colab.* — „Studiul dinamicii formelor farmaceutice din oraşul Cluj între anii 1960 şi 1962".
2. *Farm. L. Farkas* — „Recenzie asupra lucrării «Probleme ştiinţifice în organizarea farmaciilor»", de J. Solich.
3. *Farm. C. Bicleşeanu* — „Medicamentele noastre: Vitamina E, rol biochimic şi aplicaţii terapeutice".

Şedinţa din 14.IV.1964

1. *Prof. V. Ciocănelea, farm. I. Ban, farm. E. Czitron* — „Studiul asupra supozitoarelor cu penicilină".
2. *Conf. S. Pop, farm. M. Kory, dr. C. Safta, dr. V. Aruştei* — „Cercetări asupra acţiunii antispasmodice a unui extract uscat de muşeţel".
3. *Farm. M. Pîrvu* — „Medicamentele noastre: Vitamina B_{12}, rol biochimic şi aplicaţii terapeutice".

Şedinţa din 28.V.1964

1. *Farm. Surtea Elena* — „Unele consideraţii teoretice cu privire la bazele de unguente şi cîţiva emulgatori".
2. *Farm. A. Szanto, farm. V. Boros, farm. M. Pop, farm. A. Popescu, farm. E. Szekernyes, farm. L. Bianu* — „Aspecte practice privitoare la prepararea şi folosirea unor baze de unguente emulsive".
3. *Farm. A. Szanto, farm. M. Pop, farm. A. Popescu* — Cîteva consideraţii practice cu privire la alegerea bazei de unguente".

Şedinţa din 25.VI.1964

1. *Farm. D. Bedeleanu* — „Concepţia cibernetică şi mecanismul de acţiune al unor medicamente".
2. *Conf. S. Pop, farm. M. Kory, farm. Z. Cojocaru, farm. M. Zăhan, farm. I. Ban* — „Cercetări farmacodinamice asupra acţiunii diuretice a tritioanetolului".

Ședința din 29.X.1964

1. *Prof. I. Manta* — „Polipeptide biologic active"

Ședința din 3.III.1964 (ședință comună a Secțiilor medicină internă, Fiziologie, Farmacie cu tematica „Enzimele în diagnostic").

1. *Prof. L. Daniello* — „Cuvînt de deschidere"
2. *Acad. A. Moga, dr. M. Cucuianu, dr. P. Missits* — „Rolul sistemului fibrinolitic în patologia cardiovasculară".
3. *Prof. I. Gavrilă* — „Enzimele în bolile infecțioase acute" (comunicare).
4. *Dr. Baciu Zoe, chim. Calu Cleopatra, dr. Nicoară Alexandrina* — „Valoarea diagnostică a diferitelor enzime în hepatita cronică".
5. *Dr. P. Ciurdaru, chim. Tudorița Ghircoiaș* — „Comportarea transaminazelor serice în unele afecțiuni cardiace".
6. *Farm. D. Bedeleanu* — „Aspecte enzimologice în laborator".

Ședința din 17.XII.1964

1. *Prof. V. Galea* — „Acțiunea în timp a concentrațiilor mici de substanțe — faza reversibilă și faza ireversibilă".
2. *Conf. S. Pop, farm. S. Petcu, farm. I. Ban, farm. M. Kory, conf. C. Mărgineanu* — „Urmărirea proprietăților farmacodinamice ale uleiului de mușețel înglobat în unele forme galenice pentru uz extern".
3. *Farm. C. Ionescu, chim. I. Schwartz, chim. T. Iliescu, chim. I. Proinov* — „Studiul unor derivați ai tiosemicarbazidei. II. O nouă metodă fotometrică pentru determinarea peroxizilor".
4. * * * — Film documentar: „Diagnosticul reumatismului" (Hoechst), prezentat de dr. I. Ivanciuc.

Secretar U.S.S.M. Filiala Cluj, Secția farmacie
farm. *D. Bedeleanu*

R E C E N Z I I

PHARMACOPÉE FRANÇAISE — PHARMACOPOEA GALLICA — CODEX MEDICAMENTARIUS GALLICUS — FARMACOPEEA FRANCEZĂ
Ediția VIII-a, 1965, 1900 p.

Știința a îmbogățit terapeutica cu numeroase și prețioase remedii, cu medicamente de valoare excepțională. În același timp, progresele farmaciei și farmacologiei au permis să se cunoască mai bine acțiunea, dozarea și întrebuințarea medicamentelor, să se aprecieze mai sigur calitatea lor prin metode mereu mai perfecționate de control. Pentru a traduce în mod fidel progresele științei, de la care terapeutica își ia mijloacele sale de medicație, după cum și farmacopeea își primește datele de care are nevoie, aceasta din urmă trebuie neapărat să fie revizuită după trecerea unui număr de ani.

Farmacopeea franceză a ajuns astfel la cea de a 8-a ediție.

Această ediție care depășește dimensiunile obișnuite, fapt explicabil între altele prin ritmul vertiginos în care se succed descoperirile de medicamente noi, se caracterizează prin înaltul său nivel științific și prin prezentarea sistematizată și clară a întregului material. Înfățișarea elegantă, hîrtia de calitate superioară, legătura în plastic, tiparul și prezentarea grafică generală oferă un aspect atrăgător.

În Franța — țară cu veche tradiție și bogată experiență în domeniul farmaciei — există o comisie permanentă a farmacopeei formată dintr-un mare număr de experți din diverse domenii de specialitate (profesori, cercetători, organizatori de sănătate publică) care a redactat lucrarea pe baza unui bogat fișier de date bibliografice și experimentale, pregătit de-a-lungul întregei perioade ce s-a scurs de la ediția din 1949 și pînă la ultima ediție din 1965.

Farmacopeea franceză reprezintă un cod oficial în care se găsesc înscrise medicamentele de uz curent. Descrierea și definirea medicamentelor se face după criterii bine precizate. La produsele naturale de origine animală sau vegetală se face o descriere a caracterelor macroscopice și a celor microscopice. La substanțele chimice sînt date : formula de constituție, compoziția analitică, constantele chimice și principalele proprietăți fizice și chimice necesare pentru identificare. La medicamentele compuse se dă formula și modul de preparare. Pentru toate medicamentele și preparatele farmaceutice descrise în monografii se indică și metodele de control al purității și de determinare a conținutului în principii active. În sfîrșit, monografiile dau indicații asupra modului de conservare și, dacă este cazul, asupra incompatibilităților.

Interesante sînt definițiile date „caracterelor" și „probei" (essai).

„Caracterele" descriu produsul pur cu calități optime. Sînt cuprinse specificații precise în ce privește identificarea și o serie de proprietăți fizice și chimice. Verificarea acestor date permite identificarea produsului fără a fi necesar să se efectueze toate determinările înscrise în monografia respectivă.

„Proba" este partea cea mai importantă a unei monografii datorită caracterului său obligatoriu. În locul datelor precise prevăzute în rubrica „caractere", aci sînt

prevăzute anumite limite care precizează condiţiile minime de calitate pentru ca un produs să poată fi acceptat. Astfel, produsele oficinale pot conţine urme de impurităţi tolerabile care nu influenţează acţiunea medicamentului. Condiţiile prevăzute la această rubrică sînt absolut obligatorii şi nerespectarea lor poate avea urmări de ordin juridic.

Prefaţa lucrării în care sînt prezentate principiile generale adoptate este semnată de preşedintele comisiei permanente a farmacopeei, decanul facultăţii de farmacie din Paris, G. Valette. Urmează o schiţă istorică sub semnătura lui J. Volckringer, şeful serviciului farmaceutic central din Ministerul Sănătăţii publice şi al populaţiei, secretarul general al comisiei.

Partea principală o reprezintă un număr de cca. 1000 de monografii înşirate în ordine alfabetică. Faţă de vechea ediţie, au fost eliminate peste 400 de monografii în cea mai mare parte droguri vegetale şi preparate galenice aparţinînd alcoolatelor, extractelor, pulberilor, siropurilor, tincturilor şi unguentelor. În schimb au fost introduse 209 produse noi.

În noua ediţie figurează şi cîteva monografii speciale : soluţie de iodură de sodiu radioactivă, soluţie de acid fosforic radioactiv, soluţie injectabilă de aur coloidal radioactiv şi soluţie injectabilă de fosfat de sodiu radioactiv.

Dintre cele aproape 20 de antibiotice, menţionăm bacitracina, palmitatul de cloramfenicol, derivaţi de eritromicină, framicetina, neomicina, spiramicina, terafungina şi tetraciclina. Sînt înscrişi mai mulţi corticosteroizi, ca de exemplu delta cortizona, delta hidrocortizona, fluorcortizona. De asemenea trebuie subliniată introducerea sulfamidei hipoglicemiante tranchilizantelor, produselor de plasmă (fibrinogen), gamaglobulinelor, serum-albuminelor.

O importanţă deosebită este acordată excipienţilor şi vehiculelor ce servesc la prepararea formelor farmaceutice. Dintre substanţele nou introduse mai menţionăm alcoolul stearilic, metilceluloza, carboximetilceluloza, polisorbatul, polivinilpirolidona, trietanolamina, apă purificată, sorbitolul şi altele. Menţionăm, de asemenea, monografiile de substanţe conservante, cum sînt clorura de benzalconiu şi clorura de cetilpiridiniu. Sînt introduse monografii referitoare la alergeni, aerosoli, liofilizare.

După monografii urmează cîteva capitole care cuprind informaţii generale asupra unor grupe de medicamente şi substanţe auxiliare.

Farmacopeea franceză ed. VIII-a oficializează farmacia homeopatică. Un capitol scurt se referă la preparatele homeopatice, descriindu-se materiile prime, diluţiile şi trituraţiile, formele farmaceutice. Sînt semnalate medicamentele homeopatice bioterapice, care se obţin plecînd de la produse de origine microbiană nedefinite chimic şi izoterapice, care se aseamănă cu primele, dar care se prepară extemporaneu pornind de la suşe furnizate chiar de bolnav.

Un capitol important cuprinde produsele utilizate în oenologie care nu figurează în nici o altă farmacopee. Introducerea acestui capitol este justificată de faptul că farmaciştii din Franţa contribuie direct la rezolvarea problemelor legate de tratarea vinurilor în regiunile viticole şi execută controlul materiilor prime folosite. Două capitole se referă la coloranţi şi substanţe conservante care pot fi folosite la prepararea medicamentelor.

Un alt capitol important se referă la recipiente şi accesorii. Sînt date condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească vasele de sticlă, care sînt împărţite în două categorii : vase de sticlă neutră, recuperabile şi vase tratate numai la suprafaţă pentru îndepărtarea alcalinităţii, nerecuperabile. Vasele pentru preparate injectabile sînt flacoane, fiole de mică capacitate şi fiole de capacitate mai mare. A doua parte a acestui capitol se referă la recipientele şi accesoriile de material plastic folosite în practica farmaceutică şi medicală. Sînt descrise condiţiile ce trebuie să îndeplinească recipientele pentru soluţiile injectabile, recipientele pentru colire, accesoriile pentru transfuzii şi perfuzii şi dopurile. Este prima farmacopee care introduce un articol referitor la materiale plastice.

Un tabel de posologie cuprinde dozele uzuale şi maxime pentru adulţi şi copii. În afară de indicaţiile cantitative, se dau şi unele îndrumări în ce priveşte modul de administrare şi eventuale posibilităţi de intoleranţă sau acumulare, la rubrica de observaţii.

O parte importantă a lucrării o formează metodele generale de analiză, descriindu-se metode fizice, metode fizico-chimice, metode chimice, metode biologice şi metode statistice. Au fost introduse o serie de metode noi care se aplică curent în practica farmaceutică, cum sînt crioscopia, cromatografia, electroforeza, comple-

xometria, protometria, determinarea indicelui de gonflare și a indicelui de spumificare. Acest capitol cuprinde 58 de rubrici față de 29 cîte figurau în ediția precedentă și este completat cu reactivi, soluții etalon, soluții tampon, reacții analitice ale ionilor.

Farmacopeea franceză insistă asupra normelor de calitate destinate industriei de medicamente. Se subliniază necestiatea publicării unui formular național care să asigure unificarea, devenită indispensabilă, a prescripțiilor curente și a preparatelor galenice. Alcătuirea acestei lucrări, care va completa ediția VIII-a a farmacopeei, este în curs de redactare, la ea participînd un număr mare de farmaciști din oficină. Grija deosebită acordată redactării acestei ediții, eforturile susținute depuse de specialiștii cei mai competenți, dovedește că publicarea farmacopeei este pentru specialiștii francezi o chestiune de prestigiu național.

Pentru specialiștii romîni care au apreciat întotdeauna valoroasele realizări ale școlii franceze de farmacie, ediția VIII-a a Farmacopeei franceze reprezintă o aplicare strălucită a noilor cuceriri ale științei și constituie în același timp o sursă de documentare din cele mai prețioase.

Prof. Gh. Ciogolea

PRECIS DE PHARMACODYNAMIE

G. Valette, Ed. Masson, Paris, 1964, 596 p.

În numărul 2 din 1965 al revistei Farmacia a apărut o scurtă informare care semnalează apariția ediției a II-a a manualului de Farmacodinamie de prof. G. Valette, decanul facultății de Farmacie din Paris, membru al Academiei Naționale de Medicină.

Lucrarea apare în cadrul unei colecții de manuale sub direcția prof. M. Janot.

Aceste manuale sînt absolut necesare studenților în farmacie și rămîn îndreptare foarte utile farmaciștilor după terminarea studiilor în exercitarea profesiunii lor.

În introducere autorul precizează poziția Farmacodinamiei în studiile medico-farmaceutice. Reiese clar din scurta expunere importanța acestei discipline pentru farmaciști, care după ce studiază medicamentul din punct de vedere chimic și farmacognostic, trebuie să fie orientați asupra modului de acțiune al substanțelor studiate pe organismul sănătos și bolnav, deci utilizarea practică a medicamentelor, indicațiile, contra-indicațiile și modul de întrebuințare.

Pentru viitorii medici, Farmacodinamia îi pregătește pentru o terapeutică rațională și fundamentată științific.

Se arată apoi metodele de studiu în farmacodinamie.

În prima parte a manualului autorul prezintă farmacodinamia generală. După ce descrie căile de pătrundere ale medicamentelor în organism, deci absorbția lor, urmărește repartiția și fixarea acestora în organism, transformările pe care medicamentele le suferă în organism, și eliminarea.

Sînt examinate apoi principalele modalități de răspuns observate pe animalul întreg, organ izolat pînă la scara celulară.

Mai departe prezintă : sinergia, antagonismul, inversiunea de acțiune, toleranța, tahifilaxia și intoleranța.

Trece apoi la controlul biologic, cercetarea toxicității și interpretările matematice ale rezultatelor. Arată apoi cum trebuie făcut controlul clinic al medicamentului. Termină farmacodinamia generală cu relațiile între constituția chimică a substanțelor și acțiune.

Partea a doua a manualului cuprinde toată farmacodinamia specială.

Începe cu prezentarea pe grupe a medicamentelor cu acțiune asupra sistemului nervos cerebro-spinal, apoi asupra celui vegetativ. Face un grup special din medicamentele cu acțiune asupra plăcii motorii în care prezintă curarizantele și miorelaxantele centrale.

Un capitol este consacrat histaminei și antihistaminicelor.

Urmează apoi prezentarea medicamentelor pe aparate : cardiovascular, urinar, sînge, digestiv, respirator.

O mare parte este ocupată de agenții chimioterapici după care urmează hormonii și vitaminele.

La fiecare grupă din cele enumerate mai sus, autorul cu erudiția sa bine cunoscută, cu deosebit talent didactic și cu fin spirit critic prezintă tot ce este esențial, dînd cititorului posibilitatea de informare mai largă prin bibliografia de la sfîrșitul fiecărui capitol.

Stilul este de o claritate de cristal care de altfel caracterizează pe autor în toate lucrările sale.

Profesorul Valette reușește să prezinte probleme destul de dificile într-o formă extrem de accesibilă și atrăgătoare.

În toată expunerea reiese clar experiența vastă personală.

Metodele experimentale folosite sînt cele mai demonstrative, frumos și clar prezentate. Materialul iconografic (grafice, scheme, metode experimentale) este foarte demonstrativ și impecabil prezentat.

Acest așa de modest intitulat „Précis de Pharmacodynamie" este o carte trăită, este o carte care reușește să facă cititorului dragă farmacodinamia, să-i deschidă interes și orizont.

Poate constitui nu numai pentru studenți dar pentru orice cercetător în domeniul farmacodinamiei una din cărțile de bază pentru orientarea generală.

Prof. *Gh. Niculescu*

AMBALAJE PENTRU DISPENSAREA CREMELOR, UNGUENTELOR ȘI PASTILELOR, **S. C. Jolly**, Pharm. J., 21 nov. 1964, p. 505—508

Studiul experimental al autorului se referă la comportarea diverselor ambalaje pentru conservarea și dispensarea formelor farmaceutice menționate în titlul lucrării.

Calitățile pretinse unui ambalaj pentru astfel de produse pot fi rezumate după cum urmează :

1. Trebuie să reziste la izbire.
2. Să nu permită absorbția sau difuziunea prin pereți, partea bazală sau locul de închidere.
3. Să nu reacționeze cu nici unul din medicamentele sau bazele conținute în preparat.
4. Să permită bolnavului de a scoate ușor și complet preparatul din ambalaj.
5. Să aibă o bună închidere.
6. Să permită etichetarea.

Unele ambalaje cu astfel de preparate sînt prevăzute cu termenii „se păstrează bine închise" sau „păstrarea la întuneric".

Studiile au fost făcute asupra ambalajelor mai ieftine decît borcanele de sticlă sau de metal.

Principala problemă era de a găsi ambalaje care nu absorb preparatul, nu permit difuzarea prin materialul lor și nu reacționează cu nici unul din medicamentele sau bazele din preparat.

S-a operat cu 34 de produse oficinale (creme, unguente și paste), conservate în 10 tipuri de ambalaje, 6 din ele fiind din carton, prevăzute cu strat de politen sau film de alcool polivinilic, 3 de polistiren și unul de politen. Examinarea comportării acestora s-a făcut după două și după patru săptămîni.

Ambalajele din material plastic s-au dovedit superioare celor confecționate din carton ; cu toate acestea ele nu au dat rezultate în cazul unguentelor cu precipitat alb de mercur și coaltar, cu salicilat de metil, pasta cu coaltar și pasta de zinc și coaltar (gudron).

Salicilatul de metil a dizolvat pereții ambalajelor în cîteva zile, iar celelalte menționate au arătat fenomene de alterare, difuziune sau tendință spre uscare (pierderea de apă în cazul emulsiilor).

Comportarea fiecărui ambalaj este discutată în parte, ca și pierderea din greutate a preparatului în cursul conservării.

Pentru a determina, în ce măsură un ambalaj este corespunzător pentru diferite tipuri de preparate, autorul recomandă probe rapide, care constau în umplerea acestora cu ulei de arahide, parafină lichidă sau apă, păstrarea la 20°, la loc liniștit și examinarea după 96 de ore.

Rezultatele cercetărilor au arătat că ambalajele de carton nu sînt potrivite pentru dispensarea cremelor, unguentelor și pastelor, dar pot fi folosite pentru unguente cu consistență tare (*ex. ung. hamamelidis, ung. zinci* etc.) ; ele sînt folosite pentru preparatele care se consumă în 1—2 zile.

Rezultate satisfăcătoare dau ambalajele de politen și polistiren ; cele de politen fiind flexibile nu corespund dispensării unguentelor.

Capacitatea ambalajelor din material plastic, după practica continentală, este exprimată în mililitri ; cum însă densitatea preparatelor studiate este obișnuit mai mică decît unitatea, greutatea în grame a preparatului pe care fiecare ambalaj îl va conține este mai mică decît volumul în ml al containerului (ex. 100 g preparat ocupă 120 ml).

Ambalajele din material plastic servesc pentru dispensarea formelor farmaceutice de tipul amintit și care sînt folosite pe timp de cîteva săptămîni.

I. Popa

O NOUĂ COMPRESĂ NEADERENTĂ. FOLOSIREA ȘI IDENTIFICAREA SA, **T. J. Betts, T. D. Whittet,** Pharm. J., 1965, 9 ian., p. 25—26

Melolinul a fost preparat în 1960 și constă dintr-o pernită de vată de in absorbantă, care are partea cu fibre îmbibată cu un film plastic cu ajutorul unui solvent.

Clinic, o compresă trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: 1) să se sterilizeze ușor; 2) să acționeze ca o barieră față de infecție; 3) să nu producă iritarea țesutului și reacții de sensibilizare; 4) să se fixeze ușor în jurul rănii; 5) să fie neaderent putîndu-se scoate fără durere și fără să dăuneze țesutului epitelial sau granulos; 6) să absoarbă umiditatea, păstrînd în acest fel rana uscată; 7) să nu fie scumpă.

Melolinul se aplică ușor pe toate rănile, cu excepția degetelor.

Noua compresă Melolin XA, preparată în 1964, înlătură deficiențele observate la folosirea melolinului din 1960. Se folosește un film de poliester, care se fixează de vată prin încălzire. Perforațiile filmului fiind mai mari, puroiul trece mai ușor în pernița de vată, care acum este constituită din 85% fibre de vată și 15% fibre poliacrilice.

Fibrele poliacrilice se disting de cele de vată prin faptul că nu sînt răsucite din loc în loc și sînt mai largi; de asemenea prezintă pete din cauza bioxidului de titan, folosit pentru înlăturarea luciului lor. De-a lungul fibrei există o scobitură vizibilă la microscop. Aceste fibre poliacrilice sînt solubile în dimetilformamidă.

Lucrarea conține și un tabel cu reactivii folosiți pentru a deosebi fibrele poliacrilice de poliamide (Nylon) și poliesteri (Terilen).

I. Popa

PROBLEME DE PRACTICĂ FARMACEUTICĂ, **G. Smith, A. E. Brooks,** Pharm. J., 1964, 5 dec., p. 565—566

În lucrarea prezentată se arată tehnica de lucru pentru diverse formulări.

1. *Loțiuni de calamină cu hidrocortizon:* substanța se triturează cu un lichid vîscos, cum este glicerina, pentru a forma o pastă moale. Circa 5 g de glicerină sînt suficiente pentru 100 g de loțiune. Loțiunea de calamină se adaugă în porțiuni mici; se obține o suspensie omogenă.

2. *Creme conținînd săpunuri de trietanolamină.* Pentru prepararea cremei după formula:

Trietanolamină	2 g
Acid stearic	15 g
Parafină lichidă	25 g
Lanolină	2 g
Glicerină	5 g
Clorocrezol	0,1 g
Apă distilată *ad*	100 g

se dizolvă trietanolamina și clorocrezolul în apă fierbinte și se adaugă glicerina; se topește împreună acidul stearic, lanolina și uleiul de parafină; se amestecă cele două faze la aproximativ 60° și se continuă amestecarea pînă la răcire. Într-o altă formulă, folosind aceeași tehnică, parafina lichidă este înlocuită cu uleiul de arahide. O emulsie mai bună se obține încălzind acidul stearic și trietanolamina împreună cu lanolina și circa 8 g de ulei de arahide și adăugîndu-se, după obținerea săpunului, o cantitate egală de apă, apoi restul de ulei; se amestecă, se adaugă clorocrezolul în restul de apă caldă și glicerina. Precauții: minimalizarea pierderii de clorocrezol prin volatizilare; evitarea contactului cremei cu metale și păstrarea lor la loc ferit de razele solare.

3. *Bază de loțiune apă în ulei.* Prepararea se face după formula:

Unguent de alcooli din lanolină	20 g
Apă distilată	20 g
Parafină lichidă	60 g

În general, o emulsie este mai ușor de preparat și este mai stabilă, cînd proporția fazei disperse este de 40—60%. În formulă, faza dispersă (apa) este de numai 20%. Se face mai întîi o emulsie mai concentrată și aceasta se diluează. S-a propus metoda: se topește unguentul, se adaugă apa și se amestecă pînă la emulsionare; se diluează apoi emulsia cu ulei de parafină adăugat în porțiuni mici, continuînd amestecarea pînă la răcire și omogenizare.

4. *Mixtură conținînd clorură de bariu:*

Clorură de bariu	0,032 g
Acid clorhidric diluat	0,295 g
Spirt camforat	0,177 ml
Apă cloroformată *ad*	3,54 ml

Se dizolvă clorura de bariu în acid clorhidric diluat și apă cloroformată. Se amestecă spirtul camforat, alcool (0,59 ml) și tinctură de quillaia

(0,03 ml) și se adaugă repede la soluția apoasă, agitînd puternic. Alcoolul adăugat evită precipitarea camforului. În medicina umană nu se întrebuințează din cauza toxicității sale ; a fost folosită în doze de 0,032—0,128 g în sifilis și scrofuloză și boli cardiovasculare. Este folosită în medicina veterinară ca purgativ.

I. Popa

FOLOSIREA CONSTANTEI DIELECTRICE PENTRU CARACTERIZAREA SUBSTANȚELOR TENSIOACTIVE, **W. G. Gormann, G. D. Hall,** J. pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 442

În ultimii ani, pentru clasificarea și caracterizarea substanțelor tensioactive se recurge mai mult la o constantă care reprezintă raportul dintre activitatea hidrofilă și hidrofobă a moleculelor de substanță denumită balanța hidrofilă-hidrofobă sau pe scurt indice HLB (*Hydrophile-lipophile balance*). Echilibrul care se stabilește într-o moleculă între grupările polare și apolare, fiind în realitate expresia polarității moleculei, determinarea acestui echilibru sau polarități se poate face și prin alte metode. Deoarece teoretic polaritatea unei molecule se bazează pe repartizarea neuniformă a sarcinilor electrice, respectiv a grupărilor polare, rezultă că această repartiție și echilibru care se stabilesc în substanțele tensioactive pot fi determinate prin constanta dielectrică. În cercetări comparative s-a stabilit că între HLB și logaritmul zecimal al constantei dielectrice există o relație liniară care permite ușor transformarea unei constante în cealaltă, respectiv calcularea indicelui HLB din constanta dielectrică și invers.

Din punct de vedere practic, s-a stabilit pe emulsii O/A o relație între constanta dielectrică a uleiului și aceea a emulgatorului tensioactiv. Cu cît uleiul este mai polar, cu atît și emulgatorul trebuie să fie mai polar.

Avantajul aplicării constantei dielectrice la astfel de sisteme este că el se determină mai rapid și mai ușor decît indicele HLB.

N. Stanciu

STUDIU COMPARATIV AL IZOTONIEI ȘI IZOOSMOZEI LA CÎTEVA SOLUȚII PENTRU PERFUZII, **R. Freudweiler,** Pharm. Acta Helv., 1964, nr. 39, p. 263

Autorul ridică problema că în cazul particular al perfuziilor izotonia și izoosmoza nu sînt sinonime, întrucît izoosmoza stabilită prin metode fizice, poate să difere de izoosmoza stabilită prin procedee biologice. Dintre metodele biologice, procedeul denumit hematocrit pare a da rezultatele cele mai concludente, cu condiția să se folosească eritrocite umane. Metoda în sine constă în măsurarea în condiții și aparatură bine stabilite al volumului ocupat de hematii în 100 ml sînge. Deoarece volumul de hematii nu se modifică în soluții real izotonice față de volumul lor în ser, se poate stabili comparativ, acest volum și se pot trage concluzii asupra soluțiilor izotonice de substanțe care străbat diferit membrana celulară.

Cercetările făcute duc la concluzia că glucoza, levuloza și amestecuri de glucoză și levuloză sînt izotonice în concentrații de 10%, ceea ce corespunde aproape la dublu față de cantitatea stabilită prin scăderea punctului crioscopic.

Pentru soluții de lactat de sodiu și glutamat de sodiu există, în schimb, o concordanță între izotonie și izoosmoză. Rezultatele expuse prin curba hematocrită confirmă aceste afirmații.

N. Stanciu

CERCETĂRI ASUPRA OXIDĂRII ACIDULUI ASCORBIC DIN SOLUȚII INJECTABILE PROVOCATE DE IMPURITĂȚI DE METALE GRELE, **G. Kedvessy, H. Stieber,** Arch. Pharm. (Weinheim), 1964, nr. 297, p. 1

Modificările care survin în soluțiile injectabile de acid ascorbic au fost discutate în diferite lucrări, mai ales sub aspectul influenței ionilor de metale grele, care favorizează oxidarea catalitică a substanței.

În lucrarea de față autorii urmăresc sistematic o serie de factori care pot antrena oxidarea acidului ascorbic din soluțiile injectabile și anume temperatura de sterilizare, prezența ionilor de metale grele, prezența aerului în recipiente, mersul procesului de oxidare în timp la lumină și ferit de lumină, precum și posibilitatea de stabilizare a soluțiilor.

S-a lucrat cu soluții 10% de acid ascorbic, obținîndu-se următoarele rezultate :

— soluții de acid ascorbic 10% sterilizate la 100° se inactivează circa 2%, pe cînd la 120° circa 6%. După 3 luni cantitatea de acid ascorbic inactivat este însă în ambele probe practic egală și anume de circa 12%.

— în prezența ionilor de cupru (II), fier (III), mercuri (II), mangan (II) și zinc și în prezența a 0,8—1 ml aer în fiole de 5 ml soluțiile sterilizate la 100° prezintă practic aceeași inactivare inițială, și anume de circa 2%, pentru ca în decurs de 2 luni, datorită proceselor de oxidare, cantitatea de acid ascorbic să scadă cu 7—8%. Mersul curbei de oxidare este practic identic pentru ionii de metale experimentați ;

— în prezență de cantități diferite de ioni de cupru (II), de la 1 mg/litru la 100 mg/litru inițial, conținutul în acid ascorbic este mai scăzut în prezența de cantități mai mari de ioni de metal, dar după 6 luni inactivarea este practic identică în toate probele ;

— în cazul că sterilizarea și păstrarea soluțiilor se face în prezență de volume diferite de aer în fiole, la aceeași cantitate de ioni de cupru 1 mg/litru, oxidarea crește pînă la 44—46%. În aceleași condiții, dacă în loc de aer se află bioxid de carbon, oxidarea este sub 8% în același interval de păstrare.

— păstrarea soluțiilor la 4° prezintă o inactivare mult mai scăzută comparativ cu a soluțiilor păstrate la 20°

— în prezența EDTA și a bioxidului de carbon se obține o oarecare stabilizare, fără a fi evitată complet oxidarea.

În concluzie, autorii arată că EDTA inhibează mult procesul de oxidare catalizat de ioni de cupru. Dacă se lucrează în condiții care evită complet ionii de metale grele și înfiolarea se face sub bioxid de carbon, scăderile rămîn relativ mici.

N. Stanciu

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A M-AMINOFENOLULUI ȘI PAS ÎN PREPARATE FARMACEUTICE, **K. N. Gaind, R. N. Dar, S. C. Bapna,** Indian J. Pharm., 1964, vol. 26, nr. 9, p. 248—249

Metoda fotocolorimetrică elaborată de către autori se bazează pe determinarea intensității colorației roșii a complexului format de m-aminofenol cu ninhidrina în prezența amoniacului diluat și a ionilor de calciu (505 mμ) și a colorației portocalii datorită complexului PAS-uranil (455 mμ).

m-aminofenolul este o impuritate toxică și de aceea este necesar punerea sa în evidență în PAS.

Tehnica de lucru este relativ simplă. Se cîntărește exact o cantitate de pulbere echivalentă cu 0,5 g sare PAS, se dizolvă în apă, se ajustează pH-ul la 9 și se extrage cu eter (lipsit de peroxizi), timp de 8 ore, într-un extractor lichid-lichid (perforator pentru lichide ușoare). Extractul eteric servește pentru determinarea m-aminofenolului și soluția apoasă pentru PAS.

Extractul eteric se evaporă și reziduul se dizolvă în 5 ml apă ; acesteia i se adaugă 5 ml amoniac 2%, 0,2 ml clorură de calciu 2% și 5 ml soluție ninhidrină (soluția se prepară extemporaneu). Amestecul se încălzește în baia de apă (70°), 5 minute, sub agitare constantă, și după răcire se diluează cu apă la 25 ml. Extincția acesteia se citește la 505 mμ față de proba de compensare. În probele de comparație făcute s-a putut regăsi 98—99% din m-aminofenolul adăugat. Legea lui Beer este urmată pentru domeniul 5—50 μg/ml m-aminofenol.

Este nevoie de separarea în prealabil a m-aminofenolului, deoarece PAS, deși nu formează nici o colorație cu ninhidrina, totuși suprimă colorația datorită complexului format de m-aminofenol cu ninhidrina.

Soluția apoasă care conține PAS, rămasă după extragerea cu eter, se diluează la 100 ml și conținutul în substanță activă este determinat după procedeul indicat de Băiulescu, citirea extincției făcîndu-se la 455 mμ față de o probă de compensare (Acad. R.P.R., Stud. cercet, chim., 1959, vol. 6, nr. 3, p. 433).

Autorii consideră metoda ca exactă, avînd și avantajul determinării concomitente din aceeași probă a ambilor compuși.

I. Popa

EFICACITATEA SUBSTANȚELOR BACTERIOSTATICE ÎN SOLUȚII OFTALMICE, **K. Anderson** și colab., Pharm. J., 1964, nr. 5 250

Autorii au făcut un studiu pentru a verifica dacă bacteriostaticele folosite curent în picăturile oftalmice pot conferi și menține sterilitatea soluției.

Experimentările s-au făcut pe 100 de formule de picături oftalmice. Soluțiile au fost sterilizate înainte de contaminare, în autoclav la 115°C, timp de 30 de minute, sau în vapori fluenți la 98—100°C, în cazul componentelor mai sensibile. Infectările s-au făcut cu *Staph. pyogenes, Proteus vulgaris* și *Ps. pyocyanea.*

Substanțele bacteriostatice testate au fost următoarele : nitrat de fenilmercur 0,001—0,004% ; hidroxibenzoat de metil 0,1% ; clorbutol 0,25—0,50% ; clorhexidina 0,005—0,01% și cetrimida 0,005%.

Se indică calitățile pe care trebuie să le îndeplinească un bacteriostatic ideal și anume :

a) să fie compatibil cu principiul activ oftalmic ;

b) să nu modifice acțiunea farmacologică a medicamentului oftalmic ;

c) să aibă o largă acțiune bacteriostatică și de preferat și bactericidă ;

d) să fie ușor solubil în apă și în soluții-tampon ;

e) să nu influențeze pH-ul și presiunea osmotică a soluției ;

f) să fie netoxic și neiritant pentru țesuturile oculare în concentrația folosită ;

g) să-și mențină activitatea și stabilitatea timp îndelungat ;

h) să fie termostabil pentru a îngădui autoclavarea.

Autorii au elaborat un procedeu simplu și rapid față de metoda clasică Miles și Misra, durata experimentării fiind de 11 pînă la 14 zile. Bacteriostaticul a fost socotit eficace în caz că proba testată era complet lipsită de bacterii sau prezenta un număr inferior unei concentrații limite admise.

Rezultatele obținute sînt interpretate în lumina exigențelor de mai sus.

Dintre toate bacteriostaticele cercetate clorhexidina s-a dovedit a fi cel mai bun conservant pentru soluții oftalmice, ea avînd în același timp și proprietăți fungistatice și fungicide.

Rodica Craiu

DRAJEFIEREA MEDICAMENTELOR PRIN COACERVARE, **R. E. Phares, G. J. Sperandio**, J. pharm. Sci., 1964, nr. 5

Scopul acestui studiu a fost cercetarea fenomenului de coacervare ca un mijloc nou pentru drajefiere și elaborarea unor procedee adecvate de lucru.

În introducere, autorii fac unele considerații asupra soluțiilor coloidale și a fenomenelor de coacervare.

Cînd soluțiilor coloidale li se modifică temperatura, pH-ul sau li se adaugă anumite substanțe se produce coacervarea, adică fenomenul prin care soluțiile macromoleculare se separă în două straturi lichide.

Variind proporțiile componentelor unui sistem coacervat se poate dirija cantitatea și compoziția fazei coacervate.

Aceasta are însușirea de a înconjura particule de solide sau picăturile de lichide, nemiscibile cu faza continuă. Pe acest principiu se bazează metoda propusă de autori.

Din experimentările făcute se poate conclude că aproape toate particulele insolubile pot fi învelite cu coacervat. Substanțele cu acțiune tensioactivă influențează mărimea picăturilor coacervate.

Autorii au elaborat un procedeu pentru drajefierea prin coacervare a unor pulberi fine uscate : riboflavina, penicilinprocaina, o rezină schimbătoare de ioni micronizată, aspirină, acetanilidă etc. Procedeul pare să reprezinte o metodă eficace și superioară de drajefiere.

Rodica Craiu

TABLETE DE ASPIRINĂ CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ, FOLOSIND UN SUPORT INSOLUBIL, **M. S. Vora** și colab., J. pharm. Sci., 1964, nr. 5

În introducere se subliniază importanța crescîndă a medicamentelor cu acțiune întîrziată și se trec în revistă diversele tipuri de comprimate cu acțiune prelungită, precum și cîteva metode pentru determinarea *in vitro* a cedării substanței active.

Se descrie apoi prepararea unor comprimate de aspirină cu acțiune prelungită, de tipul dublu strat. Sîmburele, componenta de retardare, este format din 640 mg aspirină și 90 mg clorhidrat de polivinil. Amestecul se granulează cu ajutorul alcoolului izopropilic iar ca lubrefiant se utilizează stearatul de magneziu. Deasupra acestui strat, se comprimă stratul cu cedare imediată, conținînd 320 mg aspirină, granulată cu ajutorul amidonului.

S-a controlat cedarea substanței active atît *in vitro* cît și *in vivo*. Controlul *in vitro* a fost făcut chimic și cu trasori radioactivi, incorporînd S^{35} sau aspirină conținînd C^{14}. S-a controlat pH-ul lichidelor de elurare care a variat între 1,5 și 7,5 în timp de 8 ore, care reprezintă timpul de cedare.

Rezultatele înscrise grafic confirmă concordanța dintre testarea *in vitro* și cea *in vivo*.

Autorii insistă asupra faptului că formulele și suporturile inerte se vor alege în funcție de însușirile fizice și chimice ale fiecărei substanțe active.

Presiunea de comprimare este de asemenea un factor important.

Rodica Craiu

OMOGENIZATOARE MANTON-GAULIN PENTRU OBȚINEREA DISPERSIILOR FINE ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ, **J. C. Fohrer**, France-Pharm., 1964, nr. 5

Utilizarea în terapeutica modernă a unor dispersii fine ca, de exemplu: emulsiile injectabile de lipide, a făcut necesară folosirea unor aparate de dispersare perfecționate: turboagitatoare, mori coloidale etc. Firma Manton-Gaulin a pus la punct, pentru obținerea unor emulsii cu particule avînd o finețe medie de 0,2 μ, noi tipuri de omogenizatoare; acestea se compun din pompe volumetrice cu 3 pistoane, care lucrează la o presiune de 560 kg/cm² și camera de omogenizare unde produsul este „laminat".

La universitatea din Purdue (S.U.A.) s-a făcut un studiu comparativ interesant asupra emulsiilor clasice, folosind 3 tipuri de aparate: turboagitatoare, mori coloidale și omogenizator Manton-Gaulin. S-au cercetat gradul de cremare, viscozitatea aparentă și finețea particulelor pe 4 tipuri de emulsii (oleu de vaselină și untură de pește cu emulgatori de tipul acacia sau gelatină).

Rezultatele cele mai bune au fost obținute cu omogenizatorul Manton-Gaulin. Cu această ocazie s-a confirmat și importanța emulgatorilor, comparativ cu aparatura, s-au pus în evidență unele interacțiuni și s-au făcut observații asupra variației parametrilor reologici a emulsiilor tixotrope în funcție de materialul de dispersie folosit și de presiunea de omogenizare.

În afară de prepararea emulsiilor injectabile de lipide, omogenizatoarele Manton-Gaulin pot fi întrebuințate și pentru obținerea mucilagiilor de gume, prepararea „laptelui de magneziu", gelurilor și a emulsiilor de tip O/A. Dispersiile obținute sînt fine și uniforme, timpul de lucru este scurt, iar energia folosită este comparativ mai mică.

Manton-Gaulin dispune și de omogenizatoare mici pentru uzul laboratoarelor.

Rodica Craiu

STERILIZAREA PRIN RADIAȚIE SAU CĂLDURĂ, UNELE CONSIDERAȚII MICROBIOLOGICE, **F. J. Ley, A. Tallentire**, Pharm. J., 1964, p. 56—61

Sterilizarea prin radiație, folosind razele γ (de la Co^{60}) sau cu electroni din acceleratori, a fost adoptată de industrie ca un procedeu potrivit pentru sterilizarea unor preparate farmaceutice și materiale de sutură, care pot fi influențate prin sterilizarea cu ajutorul căldurii.

În urma experimentărilor făcute asupra sporilor unor microorganisme (*Bacillus pumilus* E601, *B. stearothermophilus* NCIB 8 919), folosind radiația de inactivare ca și inactivarea prin căldură (115°), s-a ajuns la concluzia că inactivarea sporilor bacteriilor urmează o lege exponențială și prin urmare definiția unei sterilizări trebuie să fie bazată pe probabilitatea existenței supraviețuitorilor. Aceasta se explică simplu, astfel: dacă o doză dată de radiație sau un tratament prin căldură reduce numărul sporilor cu 90%, atunci, la a doua expunere, se va reduce numărul lor cu încă 90%, lăsînd 1% supraviețutori; la a treia expunere vor rămîne 0,1% și așa mai departe. Într-una din diagramele prezentate se poate constata o curbură convexă; aceasta ne arată că în prima fază a aplicării inactivării prin căldură (pentru un interval scurt de încălzire) se constată fenomenul bine cunoscut al activării prin căldură, care stimulează germinarea sporilor.

I. Popa

STUDIUL STABILITĂȚII ȘI DESCOMPUNERII UNOR ALCALOIZI AI TROPANULUI, **B. Benesová**, Čs. Farm., 1964, vol. XIII, nr. 5, p. 234—240

S-a studiat degradarea hidrolitică a sulfatului de atropină și a bromhidratului de scopolamină în prezența diferiților stabilizatori și soluții tampon. De asemenea, s-au făcut cercetări asupra hidrolizei bromhidratului de homatropină în soluție apoasă și în colire.

În preparatul papaverină-atropină (soluție injectabilă), tropina ca produs de degradare a fost găsită alături de substanțele active.

În studiul descompunerii hidrolitice a sulfatului de atropină s-a determinat atît cantitatea de atropină nedescompusă, cît și a produsului de hidroliză (tropina). Separarea acestor componenți bazici s-a făcut prin izolarea atropinei cu cloroform din soluția căreia i s-a adăugat bicarbonat de sodiu, iar tropina din mediu de hidroxid de sodiu și adaos de clorură de sodiu. Bazele izolate au fost titrate cu acid p-toluensulfonic 0,005 N, ca indicator servind soluție 0,1% de p-dimetilaminoazobenzen.

Aceeași metodă de izolare și determinare s-a aplicat pentru homatropină

și tropină (ca produs rezultat prin hidroliză).

Pentru aprecierea descompunerii hidrolitice a bromhidratului de scopolamină s-a cercetat scopolomina nedescompusă și acidul tropic ca produs al hidrolizei. Bromhidratul de scopolamină nedescompus a fost extras cu ajutorul cloroformului din mediu de bicarbonat de sodiu și titrat cu acid p-toluensulfonic 0,005 N (indicator dimetilaminoazobenzen). Acidul tropic, rezultat în urma hidrolizei, s-a extras cu cloroform din mediu acid, avînd ca adaos clorură de sodiu. Determinarea fotometrică s-a făcut cu reactivul Bratton-Marshall (diclorhidrat de N_1-naftiletilendiamină).

În preparatul injectabil papaverină-atropină, tropina s-a determinat în prezența substanțelor active. Papaverina a fost izolată din mediu slab alcalin cu cloroform și titrată cu acid percloric 0,05 N (indicator cristal violet). Atropina a fost apoi izolată cu ajutorul cloroformului din soluția căreia i s-a adăugat bicarbonat de sodiu și, în sfîrșit, tropina din mediu de hidroxid de sodiu cu adaos de clorură de sodiu. Bazele izolate au fost titrate cu acid p-toluensulfonic (indicator p-dimetilaminoazobenzen).

Lucrarea cuprinde și un număr de 8 grafice.

I. Popa

PRODUSE FARMACEUTICE SUB FORMĂ DE AEROSOLI ÎN RECIPIENTE DE STICLĂ PLASTIFIATĂ, **S. Rigamonti, O. Scaglioni**, Boll. chim. farm., 1963, nr. 12, p. 846

Recipientul de sticlă reprezintă, datorită inerției chimice și caracteristicilor tehnologice, un element indispensabil pentru medicația cu aerosoli. El nu asigură, însă o rezistență suficientă la șocuri ; acest dezavantaj a fost înlăturat prin realizarea recipientelor de sticlă cu înveliș de plastic. Acest înveliș asigură protecția contra elementelor care ar putea să-i reducă rezistența mecanică, contra șocurilor, spargerii sau răspîndirii cioburilor.

Factorii de care trebuie să se țină seama în realizarea unui bun recipient pentru aerosoli sînt :

— presiunea ;
— expansiunea propulsivului ;
— compoziția plastisolului ;
— controlul sticlei și recipientului.

Presiunea trebuie să fie de circa 6,3 atm. pentru gazele comprimate și de circa 1,8 atm. pentru lichide.

Învelișul de plastisol trebuie să aibă o rezistență la rupere de ordinul a 100—140 kg/cm^2 și o alungire de circa 300%. Capacitatea acestor recipiente trebuie să nu depășească 200 ml.

Raportul propulsiv/medicament are o mare importanță, deoarece variațiile acestui raport duc la variația mărimii particulelor emise de aceeași valvă, iar de mărimea particulelor depind, la rîndul lor, forțele de pătrundere în unele cavități ale organismului, capacitatea de distribuție pe o suprafață determinată, timpul de permanență al produsului aerosolizat într-un anumit mediu, deci durata sa de eficacitate.

Valva și clapa emițătoare alese adecvat pot asigura, fie un flux continuu, fie un flux care să reprezinte o doză anumită. Astfel, au fost realizate clape pentru diversele cavități ale organismului, pentru diverse doze de aerosol, iar actualmente se studiază clape pentru uz oftalmic și auricular.

Problema cea mai importantă rămîne perfecta calibrare a pieselor care constituie clapa, adaptabilitatea la recipient și ermeticitatea cea mai bună cu putință

Cu o clapă normală, se va obține un jet energic, dar cu cîmp de acțiune limitat ; dacă însă se folosește o clapă micronizatoare, jetul va avea o putere de pătrundere mai mică, dar conul jetului va fi mai mare. În acest caz particulele se vor distribui pe o suprafață mult mai mare.

Agenții de propulsie cei mai indicați în domeniul farmaceutic s-au dovedit a fi hidrocarburile fluorurate, care sînt ușor de mînuit, furnizează o presiune constantă, sînt puțin toxice, neinflamabile și relativ stabile ; fiind însă scumpe și incompatibile cu apa, ele au fost înlocuite cu hidrocarburile parafinice (de tip propan și butan), care au însă dezavantajul că sînt inflamabile.

Cu azot nu s-a putut obține decît *spray* cu putere de difuzie și pătrundere mică. Aerosolii medicinali se prepară actualmente cu hidrocarburi fluorurate și anume amestecul de diclordifluormetan (= propulsiv 12) și diclortetrafluoretan (propulsiv 114), atît pentru soluții, cît și pentru suspensii sau aerosoli.

Dintre vehiculele mai des folosite, datorită compatibilității lor cu propulsivele, citām alcoolul etilic, acetona, uleiul de parafină, miristatul și palmi-

tatul de izopropil, propilenglicolul, glicerina, glicolii polietilenici și polipropilenici, metileterul glicolului dipropilenic etc. Toți acești produși au o toxicitate foarte redusă.

Probleme noi în acest domeniu sînt, de exemplu, explozibilitatea și inflamabilitatea, stabilitatea materialului din care sînt confecționate valvele, rezistența la coroziune, controlul presiunii și etanșeității închiderii, determinarea presiunii de explodare, controlul toxicității.

Printre multiplele avantaje pe care le prezintă acest mod de administrare a medicamentelor se menționează: o acțiune mai eficace și mai rapidă, o mai bună stabilitate a preparatului, o sterilitate asigurată pînă la consumarea completă a conținutului flaconului, o uniformitate a dozajului.

I. Cruceanu

DIMETILSULFOXIDUL, SOLVENT HIDROMIMETIC, **L. Marson**, Boll. chim. farm., 1963, nr. 2, p. 109

Hidromimetismul este un fenomen de organofilie acută a hidrocoloizilor față de anumiți solvenți, pe care, la rîndul lor, îi vom defini ca hidromimetici, întrucît prezintă o capacitate avansată de a solubiliza numeroși hidrocoloizi, mai ales hidrocarburile naturale, formînd cu o ușurință extremă organosoli și organogeluri aparent similare corespondenților hidrosoli și hidrogeluri.

După o scurtă descriere a proprietăților lor fizico-chimice, urmează partea experimentală privind sulfoxidul dimetilic (DMSO), reprezentantul cel mai simplu și mai important al clasei sulfoxizilor, cea mai aptă să dea lichide cu caracteristicile de dizolvare dorite.

Au fost efectuate experiențe de dispersabilitate și solubilitate, agitînd la rece substanțe și DMSO în proporție de 10% (p/p), observînd apoi amestecurile după 2 ore și după o zi (în eprubetă închisă). Unde a fost necesar, s-a procedat la încălzirea pe baie.

De asemenea, a fost experimentată identificarea formelor α și β ale lactozei, reacția unor zaharuri cu DMSO, diverse uleiuri, silicați, alginați, gume, amidonuri și amiloze, pectine etc. Toate rezultatele sînt redate tabelar.

În baza acestor rezultate, se ajunge la o clasificare a coloizilor, remarcîndu-se comportarea deosebită a gelurilor organice obținute, mai ales a amidelor, cu sistemele apoase corespunzătoare. De aici se poate anticipa speculativ interesul pe care îl prezintă cunoașterea și a altor sulfoxizi ca vehicule hidromimetice, mai ales cei metil substituiți și omologii metilasimetrici, întrucît omologii simetrici s-au dovedit mai puțin activi decît termenul dimetilic.

În concluzie, autorul arată interesul pe care îl prezintă afinitatea produsului de a forma complecși de coordonare, mai ales cu halogenurile anorganice, fapt care ar putea fi folosit la prepararea reactivilor instabili în mediul apos.

La cuplul iod-iodură se constată o inversiune a solubilității, iodura fiind componenta insolubilă, ceea ce permite să se prepare ușor o „tinctură de iod" sulfoxidică, fără a se recurge la săruri de adiție.

În industrie, produsul își găsește utilizarea ca solvent de extracție pentru substanțe amfoterice hidrolabile (antibioticele megaciclopolienice) sau prin folosirea proprietăților sale de gelifiere în diagnosticarea unor eventuale alterări, ca de exemplu scăderea capacității gelatinizante a fitocoloizilor îmbătrîniți.

Produsul este de asemenea un vehicul util la izolarea fracțiunilor cu dimensiune moleculară diferită, ca polimerii naturali complecși sau pentru a modifica proprietățile fizice și tehnologice ale polimerilor hidrocarbonați.

Dimetilsulfoxidul își găsește întrebuințarea mai ales la prepararea aglomeratelor solubile.

I. Cruceanu

SZAKIKÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Page

Gh. Ciogolea, N. Teodoresco, C. Baloesco, Silvia Creangă — **Le dosage chélatométrique du benzoate de soude et du benzoate de lithium** 257

I. Grecou, Maria Neamţu — **Combinaisons complexes de l'hydraside de l'acide isonicotinique (XIV). Composés Reinicke izonicotinhidrasido-métalliques** . . . 261

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, P. Bărbuneanu, Mura Dimitriu, D. Monciu — **Bronchographies expérimentales au sulfate de baryum** 267

I. Ciuleĭ, Nadejdea Pîslăraşu, Elena Tarpo, Elena Constantin — **Étude pharmacognostique de la plante** Vinca rosea L, **acclimatée dans la R. P. Roumaine** . 273

TECHNIQUE — RATIONALISATION DU TRAVAIL

E. Savopol, Natalia Vitec, Eva Tevanov — **Détermination de la neutralité des ampoules** 281

I. Popa, Angela Voïcou, L. Armăşesco, T. Stan, N. Ioanid — **L'utilisation des substances-étalon pour le dosage photocolorimétrique du phénol** 287

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — **Contribution à la préparation de l'éxtrat fluide de seigle** 291

RÈPONSE AUX LECTEURS

DE L'ACTIVITÉ DE L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES

INFORMATION—ANALYSES

DOCUMENTATION — TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

INHALT

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALFORSCHUNGEN

Seite

Gh. Giogolea, N. Teodorescu, C. Baloescu, Silvia Creangă — **Chelatometrische Bestimmung von Natrium und Lithium benzoicum** 257

I. Grecu, Maria Neamţu — **Komplexe Verbindungen des Isonikotinsäurehydrazids . (XIV) Isonikotinhydrazid — metallische Reinicke — Verbindungen** . . . 261

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, P. Bărbuneanu, Mura Dimitriu, D. Monciu — **Experimentelle Bronchographien mit Barium sulfuricum** 267

I. Giulei, Nadejdea Pîslăraşu, Elena Tarpo, Elena Constantin — **Pharmakognostisches Studium der in der Rumänischen V. R. akklimatisierten Pflanze** Vinca rosea L. 273

TECHNIK — ARBEITSRATIONALISIERUNG

E. Savopol, Natalia Vitec, Eva Tevanov — **Bestimmung der Neutralität der Ampullen** 281

I. Popa, Angela Voicu, L. Armăşescu, T. Stan, N. Ioanid — **Die Verwendung von Standardstoffen zur photokolorimetrischen Phenolbestimmung** 287

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — **Zur Zubereitung von flüssigem Secale-cornutum-Extrakt** 291

ANTWORTEN AN DIE LESER

VON DER TÄTIGKEIT DES VERBANDES DER GESELLSCHAFTEN DER MEDIZINISCHEN WISSENSCHAFTEN

MITTEILUNG—BUCHBESPRECHUNGEN

DOKUMENTATION — PHARMAZEUTISCHE TECHNIK

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES. EXPERIMENTAL RESEARCH

Page

Gh. Ciogolea, N. Teodorescu, V. Baloescu, Silvia Creangă — **Chelatometric dosage of sodium benzoate and of lithium benzoate** 257

I. Grecu, Maria Neamțu — **Complex combinations of isonicotinic acid hydrazide. (XIV). Metalic isonicotine hydrazide complexes Reinecke** 261

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, P. Bărbuneanu, Mura Dimitriu, D. Monciu — **Experimental bronchographies with barium sulfate** 267

I. Ciulei, Nadejdea Pîslăraşu, Elena Tarpo, Elena Constantin — **Pharmaeognostic study of** Vinca rosea L **acclimatized in R.P.R.** 273

TECHNIQUE — LABOUR RATIONISING

E. Savopol, Natalia Vitec, Eva Tevanov — **The testing of vial neutrality** . . . 281

I. Popa, Angela Voicu, L. Armăşescu, T. Stan, N. Ioanid — **The use of some reference substances for photocolorimetric dosage of phenol** 287

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — **Contributions to the preparation of the fluid rye extract** 291

ANSWERS TO READERS' LETTERS

FROM THE ACTIVITY OF THE UNION OF THE SOCIETIES OF MEDICAL SCIENCES

INFORMATORY — REVIEWS

DOCUMENTATION — PHARMACEUTICAL TECHNIQUE

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стр.

Г. Чоголя, Н. Теодореску, К. Балоеску, Сильвия Крянгэ — *Келатометрическое количественное определение бензоата натрия и бензоата лития* 257

И. Греку, Мария Нямцу — *Комплексные производные гидразида изоникотиновой кислоты* (*XIV*). *Изоникотиногидразидометаллические производные Райнике* 261

К. Анастасату, А. Опари, Д. Бурня, П. Бэрбуняну, Мура Димитриу, Д. Мончу — *Экспериментальные бронхографии с использованием сульфата бария* . . 267

И. Чулей, Надежда Пыслэрашу, Елена Тарпо, Иляна Константин — *Фармакогностические исследования по вопросу акклиматизированного в РНР растения* Vinca rosea L. 273

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Е. Савополь, Наталия Витек, Ева Теванов — *Определение нейтральности ампул* 281

И. Попа, Анджела Войку, Л. Армэшеску, Т. Стан, Н. Иоанид — *Использование некоторых стандартных препаратов для количественного фотоколориметрического определения фенола* 287

П. Ионеску-Стоян, Петра Бан, Е. Савополь, Дорина Динкэ, Елена Джорджеску — *К вопросу о приготовлении жидкого экстракта маточных рожков* . . . 291

ОТВЕТЫ ЧИТАТЕЛЯМ

ИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОБЪЕДИНЕНИЯ ОБЩЕСТВ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ИНФОРМАЦИЯ – РЕЦЕНЗИИ

ДОКУМЕНТАЦИЯ. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

18835

1965 OKT 28

FARMACIA Nr. 5/1965

SUMAR

Pag.

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Gh. Ciogolea, N. Teodorescu, C. Baloescu, Silvia Creangă — **Dozea chelatometrică a benzoatului de sodiu și a benzoatului de litiu . . . .** 257

I. Grecu, Maria Neamțu — **Combinații complexe ale hidrazidei acidului izonicotinic (XIV). Compuși Reinicke izonicotinhidrazidometalici . .** 261

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, P. Bărbuneanu, Mura Dimitriu, D. Monciu — **Bronhografii experimentale cu sulfat de bariu . . . . .** 267

I. Ciulei, Nadejdea Pîslărașu, Elena Tarpo, Elena Consntantin — **Studiul farmacognostic al plantei** Vinca rosea L**, aclimatizată în R.P.R. . .** 273

TEHNICĂ — RAȚIONALIZAREA MUNCII

E. Savopol, Natalia Vitec, Eva Tevanov — **Determinarea neutralității fiolelor.** 281

I. Popa, Angela Voicu, L. Armășescu, T. Stan, N. Ioanid — **Folosirea unor substanțe-etalon pentru dozarea fotocolorimetrică a fenolului. . .** 287

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — **Contribuții la prepararea extractului fluid de corn de secară . . .** 291

RĂSPUNS CITITORILOR

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

INFORMAȚIE

RECENZII

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

I. P. „Informația" 1603 |41 500| Lei 6

E 2159

REZERVĂ

R

VIII 30.

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÂNĂ

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGĂ, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg.-Mureş), farm A. LABUD (Deva) prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

6

Iunie 1965

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului, nr 8, Raion 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— inițiala prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8. Raionul 16 Februarie, București

EDITURA MEDICALĂ

MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

FARMACIA

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÂNĂ

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL XIII Nr. 6 IUNIE 1965

Contribuţii la studiul chimic al plantei *Vinca rosea* L. aclimatizată în ţara noastră

Nota II. Izolarea alcaloizilor ajmalicina şi alstonina din rădăcini

I. Ciulei, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu, Gh. Mateescu, Nadejda Pîslăraşu

Lucrare efectuată la Catedra de farmacognozie, I.M.F., Bucureşti şi la I.C.S.M.C.F., Bucureşti

Cercetările întreprinse urmăresc stabilirea compoziţiei chimice a plantei *Vinca rosea,* plantă exotică, care a fost aclimatizată în condiţiile pedoclimatice ale ţării noastre (1).

În medicina populară a diferitelor ţări, *Vinca rosea* este folosită în tratamentul hipoglicemiei, hemoragiilor, scorbutului şi la vindecarea rănilor (4).

Numeroasele cercetări făcute asupra acestei plante au permis izolarea unui mare număr de alcaloizi, dintre care vincaleucoblastina, leurozina, leurozidina şi leurocristina, cu acţiune citostatică (2, 3, 4).

În condiţiile ţării noastre, *Vinca rosea* este o plantă anuală, cu un sistem radicular dezvoltat şi cu o tulpină lemnoasă care poartă frunze membranoase şi florile solitare de culoare roşiatică sau albă.

Într-o lucrare anterioară, printr-un studiu farmacognostic, s-au stabilit caracterele macroscopice şi microscopice ale organelor plantei aclimatizate. De asemenea s-a stabilit că rădăcina conţine aproximativ 0,85 g% alcaloizi totali, iar frunzele numai 0,37 g% alcaloizi totali (1).

Prin cercetările întreprinse asupra rădăcinilor care conţin o cantitate mai mare de alcaloizi se urmăreşte stabilirea unei metode pentru obţinerea substanţelor active cu acţiune citostatică şi hipotensivă.

Pentru extragerea alcaloizilor s-au folosit metodele indicate în literatură, cărora li s-au adus unele modificări pentru a se obţine randamente cît mai bune.

Ajmalicina a fost obţinută de diverşi autori, din extractele benzenice ale alcaloizilor totali din rădăcinile de *Vinca rosea* prin cromatografie pe coloana de Al_2O_3 (3, 7, 8). Folosind acelaşi procedeu, Svoboda şi colab. izolează tetrahidratul de alstonină (3).

P. Pillay și colab. obțin clorura de alstonină, prin tratarea extractelor metanolice, obținute din rădăcinile plantei, cu bromură de potasiu. Astfel izolează bromura de serpentină și bromura de alstonină, pe care o transformă în clorhidrat (5).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. *Extragerea ajmalicinei*

Studiu comparativ al metodelor de extragere a ajmalicinei (Δ-iohimbina, vinceina, vincaina) din rădăcinile de *Vinca rosea* aclimatizată ne-a permis să stabilim că prin cromatografierea pe Al_2O_3 a totalului de alcaloizi în soluție benzenică, se obțin cele mai bune randamente.

Metoda de lucru : 1 000 g produs pulverizat (sita a IV-a) se alcalinizează cu amoniac 10% și se extrage prin percolare cu metanol. Soluțiile extractive reunite se concentrează la sec sub presiune redusă. Reziduul se ia la reflux cu benzen. Soluția benzenică filtrată se cromatografiază pe coloana de Al_2O_3 (activat I).

Eluarea coloanei cromatografice s-a făcut cu benzen, benzen-eter, în diferite proporții, cloroform și metanol.

Prin cromatografie în strat subțire, folosind metoda Cone (9) cu unele modificări aduse de noi, am identificat prezența ajmalicinei în fracțiunile benzenice și benzen-eterice, alături de alți patru alcaloizi.

Din fracțiunile amintite, ajmalicina s-a obținut sub formă de cristale incolore prismatice. Recristalizarea s-a făcut din metanol. P.f.=253°. Randamentul este de 1—1,2 g‰.

Sarea clorhidrică de ajmalicină s-a obținut prin dizolvarea alcaloidului-bază în eter și adăugarea de acid clorhidric concentrat. Precipitatul se spală la reflux cu un amestec de eter-alcool (3/1), se dizolvă în metanol la cald, din care cristalizează clorhidratul de ajmalicină. Se recristalizează din același solvent, obținîndu-se cristale aciculare cu p.f.=290°.

Încercările făcute pentru extragerea clorhidratului de ajmalicină din totalul de alcaloizi au dus la obținerea de randamente slabe (0,20 g‰).

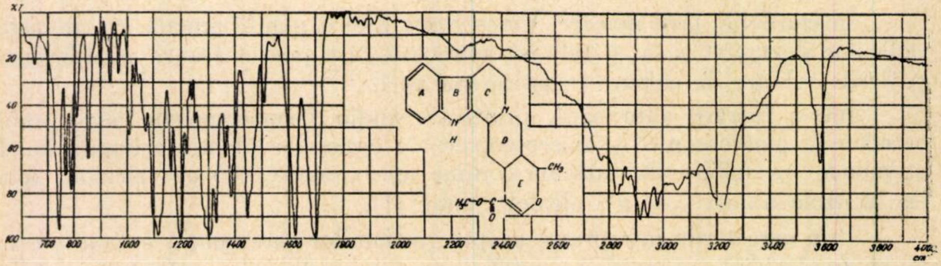


Fig. 1. — Spectrul IR al ajmalicinei.

Identificarea ajmalicinei și confirmarea structurii chimice s-a făcut pe cale cromatografică și prin spectre în U V și I R.

Puritatea substanței a fost verificată prin cromatografie pe hîrtie și în strat subțire.

Pentru cromatografia pe hîrtie s-a folosit sistemul descendent, iar ca solvenți : n-butanol-apa (4:1); hîrtie SS 2 043 b; timp de irigiare 5 ore. La U V,

ajmalicina are o fluorescență gălbue. Identificarea alcaloidului s-a făcut cu reactiv Dragendorff. R f = 0,95.

Cromatoplăcile s-au preparat astfel : silicagel 10 g, sulfat de calciu 1,7 g, hidroxid de potasiu 0,5 *N* 2,2 ml. După amestecare, pasta se întinde pe plăci, care se usucă 15 minute la temperatura camerei și 10 minute la 105°. Solvenții : cloroform — acetat de etil (1:1); timp de irigare 20—30 de minute.

Cromatoplăcile examinate la U V prezintă un spot cu o fluorescență gălbuie. Tratate cu soluție 1% sulfat dublu de ceriu și amoniu în acid fosforic concentrat prezintă un spot de culoare galbenă verzuie, R f=0,635.

Spectrul I R a fost determinat cu ajutorul unui spectrofotometru U R 10 cu dublu fascicol.

Spectrul I R al ajmalicinei (fig. 1) prezintă benzile caracteristice nucleului indolic în regiunea 700—800 cm^{-1}. Vibrațiile de valență a grupării NH dă loc unei absorbții intense la 3 215 cm^{-1}. În ceea ce privește absorbțiile datorite celorlalte elemente structurale menționăm benzile intense de la 1 623 și 1 689 cm^{-1}, care caracterizează conjugarea dublei legături C=C cu carbonilul din gruparea ester. Prezența oxigenului într-o legătură eterică (inelul E) este semnalată de benzile intense din regiunea 1 100—1 200 cm^{-1}. Complexitatea absorbției de la 1 450 cm^{-1}, ca și aceea a regiunii vibrațiilor de valență cuprinse între 2 800 și 3 000 cm^{-1}, sînt un indiciu al prezenței mai multor tipuri de grupări CH_2 și CH_3 în moleculă. Benzile vibrațiilor de deformație CH de la 1 365 și 1 389 cm^{-1} pot fi atribuite celor două tipuri de grupe metil.

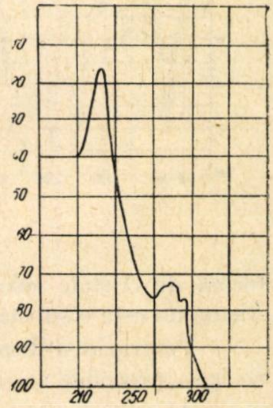


Fig. 2. — Spectrul UV al ajmalicinei (Sol. 4,5741.10^{-5} M în etanol, cuva 0,5 cm).

Spectrul U V (fig. 2) al soluției alcoolice 4,5741×10^{-5} M de ajmalicină (înregistrat cu un aparat CF 4 Optica Milano) prezintă patru maxime de absorbție la 228 mμ, 277 mμ, 286 mμ și 293 mμ (7, 8, 10, 11).

2. *Extragerea alstoninei*

Prin cromatografia pe coloană de Al_2O_3 a totalului alcaloizilor din rădăcina de *Vinca rosea*, alstonina a fost extrasă din fracțiunea metanolică, cu un randament apropiat de cel obținut prin extragerea directă din alcaloizii totali.

Metoda de lucru : 1 000 g rădăcină pulverizată (sita a IV-a) se extrage cu metanol, prin percolare. Extractele metanolice se concentrează sub presiunea scăzută la 150—200 ml, după care se filtrează. Filtratul se refluxează cu un egal volum de acid acetic 10% ; după răcire, se filtrează și se alcalinizează cu amoniac diluat la pH 8,6.

Filtratul de culoare roșie-portocalie se aduce cu acid acetic 10% la pH 6,1, se adaugă bromură de potasiu. Se obține un precipitat galben-portocaliu (1,52 g‰) care se separă. Precipitatul se dizolvă în metanol 70% și se adaugă 3 g clorură de amoniu. Soluția se concentrează la un volum redus, din care prin răcire se depune clorura de alstonină brută (1,10 g) (5). Clorura de alcaloid se purifică prin spălare, la cald, cu un amestec de eter și alcool (3/1).

Clorura de alstonină recristalizată din alcool se prezintă sub forma unor cristale aciculare de culoare galbenă deschisă cu p.f.=278—280°. Randamentul este de 0,60 g‰.

Alcaloidul-bază s-a obținut din sarea clorhidrică care a fost dizolvată în apă la cald. Soluției obținute i se adaugă amoniac concentrat și se extrage cu benzen. Rezultate bune s-au obținut prin izolarea precipitatului după alcalinizare și recristalizarea alcaloidului din alcool. Alstonina a fost obținută sub

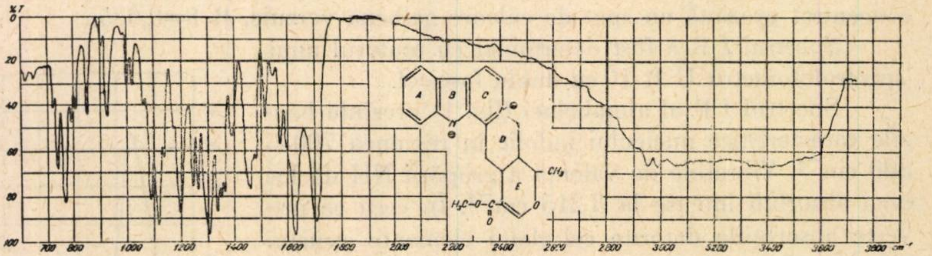


Fig. 3. — Spectrul IR al alstoninei.

formă de cristale aciculare stelate, de culoare galbenă, cu p.f. = 203—205°. Alstonina este o substanță care se oxidează în timp și se închide la culoare.

Pentru identificarea alstoninei și confirmarea structurii chimice am folosit aceleași procedee ca și în cazul ajmalicinei.

Alstonina cromatografiată pe hîrtie SS 2 043 b prezintă un spot cu o fluorescență albastră la U V și cu R f=0,80.

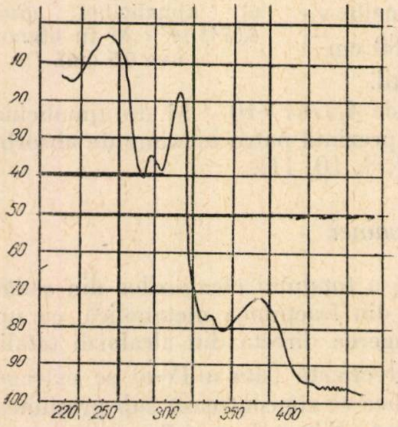


Fig. 4. — Spectrul UV și vizibil al alstoninei (Sol. 4,4605.10^{-5} M în etanol, cuva 1 cm).

Spectrul I R al alstoninei (fig. 3) prezintă absorbțiile caracteristice inelului aromatic ortodisubstituit în regiunea 700—800 cm^{-1}. Elementele structurale din nucleu E sînt puse în evidență de absorbții similare celor menționate în spectrul ajmalicinei. Banda largă de la 3 000—3 600 cm^{-1} indică prezența unor legături de hidrogen mai slabe decît în molecula ajmalicinei.

Spectrul în U V (fig. 4) al soluției alcoolice 4,4605$\times 10^{-5}$ M de alstonină prezintă șapte maxime de absorbție, la 224 mμ, 255 mμ, 266 mμ, 289 mμ, 310 mμ, 336 mμ, 372 mμ și 425 mμ.

În literatură sînt menționate numai benzile înregistrate pînă la 300 mμ a căror poziții sînt apropiate de cele găsite de noi (12).

Comparînd spectrele U V ale substanțelor izolate se constată existența unor benzi de absorbție apropiate (ajmalicina : 228, 286 mμ ; alstonina : 224, 289 mμ), care corespund respectiv acelorași tipuri de tranziții electronice comune celor două molecule.

Spectrul electronic al alstoninei indică existența sarcinilor electrice ale atomului de azot din molecula ei, prin apariția de benzi de absorbție în spre

domeniul vizibil (310, 336, 372 mμ), deosebindu-se astfel de spectrul ajmalicinei. Comportarea spectrală a alstoninei se încadrează în regulile de comportare a moleculelor organice care au un caracter ionic (cromofori ionici), molecule care posedă, prin acest caracter, o altă distribuire a electronilor mobili între legăturile intermediare dintre ioni. Prin această distribuire, energia de tranziție devenind mai mică, absorbția are loc la lungimi de undă mari.

Dublele legături în plus din alstonină, care măresc conjugarea față de ajmalicină, îi imprimă celei dintîi culoare. După cum am arătat, alstonina are o culoare galbenă. De altfel, aceasta a făcut să extindem determinarea noastră spectrală și în domeniul vizibil, unde s-a înregistrat o absorbție slabă la 425 mμ.

CONCLUZII

Cercetările întreprinse asupra rădăcinii plantei *Vinca rosea* L., aclimatizată în Republica Populară Română, au permis izolarea alcaloizilor ajmalicina și alstonina.

S-a făcut un studiu comparativ al metodelor de extragere a acestor alcaloizi, pentru obținerea unor randamente cît mai bune.

S-au adus contribuții la metodele de extragere și de identificare a substanțelor izolate. Confirmarea structurii chimice a acestor alcaloizi s-a făcut și prin spectre I R și U V.

BIBLIOGRAFIE

1. CIULEI I., PÎSLĂRAȘU N., TARPO E., CONSTANTIN EL. — Studiul farmacognostic al plantei *Vinca rosea* L., aclimatizată în R.P.R., *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 5.
2. RAVINA A., ELOY PH. — *Presse méd.*, 1960, nr. 35, p. 1 359.
3. SVOBODA G., NEUSS N., GORMAN M. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1959, vol. XLVIII, nr. 11, p. 659.
4. SVOBODA G., JOHNSON I., GORMAN M., NEUSS N. — *J. Pharm. Sci.*, 1962, vol. 51, nr. 8, p. 707.
5. PILLAY P., KUMARI S. — *J. Sci. Ind. Research (India)*, 1961, nr. 20, p. 458 (C.A., 1962, p. 7 425 C).
6. BOIT H. — Ergebnisse der Alcaloid Chemie, Ed. Th. Müntzer, Berlin 1961.
7. JANOT M. M., LE MEN J. — C.R., 1954, vol. 239, nr. 20, p. 1 311 ; C.R. 1956, vol. 243, nr. 20, p. 1 789.
8. PARIS R., MOYSE-MIGNON H. — C.R. 1953, vol. 236, nr. 20, p. 1 993.
9. CONE N., RUTHANNE MILLER, NEUSS N. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, nr. 7, p. 688.
10. KLOHS N. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1954, vol. 76, p. 1 332.
11. SHIMIZU M., UCHIMARU F. — *Chem. Pharm. Bull., Tokio* 1959, nr. 7, p. 713-715 (C.A., 1959, nr. 53, p. 428 d ; C.A., 1961, nr. 55, p. 22 352 e).
12. HAMET R. — C.R. 1948, vol. 227, nr. 5, p. 344.

Articol intrat în redacție la 20.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.32 Vinca rosea : 582.937

RECENZII

PHOTOCHENISTRY OF PROTEINS AND NUCLEIC ACIDS. FOTOCHIMIA PROTEINELOR ȘI ACIZILOR NUCLEICI

A. D. Mc Laren, D. Shugar

Pergamon — Press, Londra, 1964, 450 p.

În partea întîia sînt redate unele principii ale fotochimiei printre care legile fotochimiei, spectroscopia de absorbție, mecanisme de transfer al energiei de excitație. În continuare sînt prezentați factorii care influențează reacțiile fotochimice în soluție (absorbția luminii și randamentul cuantic, natura generală a reacțiilor fotochimice în soluție). Sînt descrise unele reacții ale moleculelor mici, detectarea și identificarea radicalilor liberi, oxigenul și fotosensibilizarea.

Partea a doua cuprinde spectre de absorbție și luminescență a nucleoproteidelor și a componentelor lor (proteine, acizi nucleici, nucleoproteine, virusuri).

Partea a treia se referă la acțiunea luminii ultraviolete asupra aminoacizilor peptidelor și substanțelor înrudite.

Partea a patra dă generalități asupra acțiunii luminii ultraviolete asupra proteinelor (regiunea de acțiune asupra proteinelor, modificări în spectrele de absorbție cu iradiere, fotoliza și agregarea proteinelor, iradiate).

Partea a cincea se ocupă de fotochimia și inactivarea fotosensibilizată a enzimelor (cinetica inactivității și soluțiile, mecanismul inactivității prin lumină ultravioletă ; inactivarea enzimelor uscate).

Partea a șasea descrie fotochimia derivaților de purină și pirimidină. Partea a șaptea prezintă acizii nucleinici, oligo și polinucleotidele. Partea a opta cuprinde inactivarea virusurilor (studii de inactivare a virusurilor din plante, bacteriofagi, și inactivarea sensibilizatoare).

În partea a noua sînt descrise unele probleme deosebite în fotobiologie : receptori, iradiații în sisteme biologice, fotoreactivizarea, sinteze induse prin radiație.

Unele concluzii sînt date asupra reacțiilor fotochimice care pot să aibă importanță pentru viața pe pămînt și pentru fotobiologie în general.

Urmează un apendice care prezintă unele tehnici în fotochimie care privesc sursele de lumină, spectroscopia, filtrele spectrale, măsurarea intensității luminii.

M. Negulescu

REALIZĂRI ÎN ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ

1944—1964

Editura Institutului de Medicină și Farmacie, București, 360 p.

Volumul prezintă realizările cele mai de seamă în domeniul cercetării științifice de către cadrele didactice din Institutul de medicină și farmacie din București în cei douăzeci de ani care s-au scurs de la eliberarea patriei noastre de sub jugul fascist.

Activitatea științifică prezentată în acest material, subliniază avîntul pe care l-a luat cercetarea științifică în anii puterii populare, demonstrînd contribuția prețioasă adusă de cadrele didactice din învățămîntul medical și farmaceutic din București la dezvoltarea științei și practicei medicale.

Rezultatele sînt grupate pe discipline, arătîndu-se preocupările mai importante ale fiecărui colectiv și problemele în care au adus contribuții originale. Deoarece prezentarea fiecărei discipline este făcută printr-un material sintetic după fiecare urmează o bibliografie cuprinzătoare care poate fi de folos cititorilor care se interesează mai îndeaproape de anumite probleme.

La sfîrșitul lucrării sînt date titlurile cursurilor și lucrărilor practice editate în litografia I.M.F. în anii 1956—1963 și manualele și cursurile editate între anii 1949—1963. Aceste lucrări însumează impresionanta cifră de peste 300 de volume publicate de cadrele didactice pentru îmbunătățirea pregătirii studenților și a specialiștilor.

Lucrarea prezintă o mărturie asupra contribuției deosebite pe care au adus-o specialiștii din Institutul de medicină și farmacie din București la progresul științei medicale și farmaceutice în ultimii douăzeci de ani.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6, anul 1965

Sinteza unor noi derivați dicloracetilați, cu eventuală acțiune citostatică (Nota II)

Fl. Gagiu, Gh. Csavassy, C. Daicoviciu

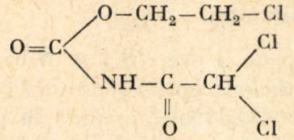
Lucrare efectuată în laboratorul de sinteze chimice al Institutului oncologic, Cluj

Faptul binecunoscut, că activitatea excepțională a antibioticului cloromicetină este legată de prezența grupării dicloracetil în molecula sa, a atras atenția diferiților cercetători, asupra acestei grupări. Sinteza N-dicloracetil-DL-serinei, care s-a dovedit activă pe sarcomul 37 la șoarece, precum și faptul că gruparea dicloracetil este considerată ca o grupare activă în cancer — încă insuficient verificată, ne-a determinat să insistăm asupra acestei funcții chimice. Rezultatele promițătoare, obținute de noi în studierea evoluției proliferative a algei *Scenedesmus acutus (Meyen) Chod,* în prezența N-dicloracetil-uretanului (care s-a dovedit a fi de 5 ori mai activ decît etiluretanul, în inhibiția proliferativă a algei), ne-a determinat în a continua studierea acestei grupări, motivînd o dată în plus prezenta lucrare.

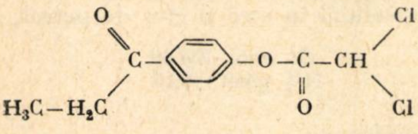
Conform teoriei lui Cavallini, semnalată de altfel și de alți autori, utilizînd diferite molecule suport, am sintetizat o serie de noi produși, necitați în literatură, pe a căror molecule a fost grefată gruparea dicloracetil.

Aceste substanțe răspund următoarelor formule chimice de structură :

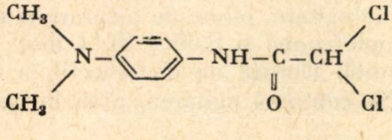
I. N-dicloracetil-β. clor-etiluretanul.



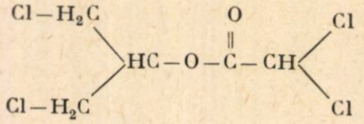
II. p-dicloracetoxi-propiofenona.



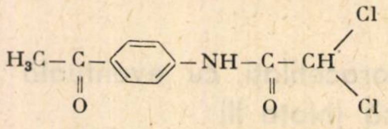
III. N, N-dimetil-N-dicloracetil-p-fenilendiamina.



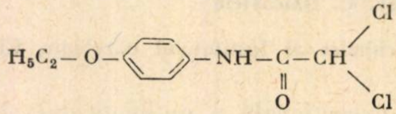
IV. 1,3-diclor-2-dicloracetoxi-propan.



V. p-(dicloracetilamino)-acetofenona.



VI. p-(dicloracetilamino)-etoxibenzen.



După cum se poate vedea, gruparea dicloracetil a fost grefată astfel :

— la substanța I, pe o moleculă cu o activitate citostatică binecunoscută: etiluretanul ;

— la substanța a II-a, pe un precursor al hormonilor estrogeni : p-hidroxi-propiofenona, literatura citînd în acest sens derivații dicloracetilați de tipul hormonilor estrogeni sintetici ;

— la substanța a III-a, pe o moleculă suport de tipul p-dimetil fenilendiaminei, cu scopul eventualei potențări a unei grupări, considerată activă în cancer, respectiv gruparea dimetilamino, existentă în molecula suport și, în sfîrșit ;

— substanțele a IV-a, a V-a, a VI-a au gruparea dicloracetil grefată la molecule suport diferite : glicerin-diclorhidrina, p-amino-acetofenona, p-amino-etoxibenzen.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *N-dicloracetil-β-clor etiluretanul*

Se refluxează în 30 ml benzen-anhidru, timp de 2 ore, 18,4 g (0,15 mol) β-clor-etiluretan cu 23,58 g (0,16 mol) clorură de dicloracetil. Se elimină benzenul, iar reziduul se reia după răcire, cu soluție de CO_3HNa 5%, pînă la pH-7. După filtrare și uscare se recristalizează din alcool, cînd se obține o substanță albă aciculară cu P.T. 85—86°. Randament 64,3%. Produsul este greu solubil în apă la cald, ușor solubil la cald în alcool, insolubil în eter și eter de petrol.

Formula brută : $C_5H_8Cl_3NO_3$	Gr. mol. 234,49
N% calculat : 5,97	N% găsit : 6,15

II. *p-dicloracetoxi-propiofenona*

Într-un balon de sulfonare, prevăzut cu agitare, pîlnie de picurare și refrigerent se aduc 15 g (0,1 mol) p-hidroxipropiofenonă și 8,69 g (0,11 mol) piridină. Sub agitare se picură 16,2 g (0,11 mol) clorură de dicloracetil în timp de cca 20 de minute (reacție exotermă). Se continuă agitarea, pînă la răcirea

masei de reacţie la temperatura camerei — timp în care amestecul de reacţie se prinde în masă. Se adaugă apă şi se filtrează precipitatul, continuîndu-se apoi spălarea cu apă pe filtru. Se usucă substanţa la aer şi după recristalizare din alcool etilic se obţine p-dicloracetoxipropiofenona (P.T. 69°, Randament 84%) care se recristalizează în final din benzen-eter de petrol (1:3 părţi). Produsul astfel purificat are P.T. 70,5°—71,5°, cristale albe aciculare, solubil în benzen şi alcool la cald, insolubil în apă.

Formula brută : $C_{11}H_{10}Cl_2O_3$	Gr. mol. 261,10
Cl% calculat : 27,15	Cl% găsit : 26,71

III. *N-N-dimetil-N′-dicloracetil-p-fenilendiamina*

a) 13,6 g (0,1 mol) N-N-dimetil-p-fenilendiamină se dizolvă în 100 ml benzen. Sub agitare şi menţinînd temperatura între 10 şi 20° se picură o soluţie de 16,2 g (10,5 ml ; 0,11 mol) clorură de dicloracetil în 50 ml benzen. Precipitatul format este filtrat şi spălat cu puţin benzen, apoi cu eter şi uscat la aer. Se reia în 200 ml de apă, se adaugă cîteva picături de HCl concentrat pînă la pH=1, se încălzeşte pînă la 60° şi se decolorează cu cărbune. După filtrare se adaugă soluţiei, sub agitare, o soluţie diluată de amoniac pînă la pH=7. Precipitatul rezultat se filtrează, se spală cu apă şi se usucă la aer. Două recristalizări din alcool furnizează 7,6 g (Randament 30%) produs cristalin de culoare albă cu P.T. 180° (desc.).

Formula brută : $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O$	Gr. mol. 247,13
N% calculat : 11,34	N% găsit : 11,59

b) Clorhidratul N-N-dimetil-N′-dicloracetil-p-fenilendiaminei :

3 g N-N-dimetil-N′-dicloracetil-p-fenilendiamină se dizolvă în 100 ml dioxan şi se tratează cu HCl gazos. Depune cantitativ clorhidratul respectiv de culoare albă, care se usucă în exicator la vid. P.T. 196—198°.

IV. *1,3-diclor-2-dicloracetoxipropan*

Lucrînd într-un balon de sulfonare prevăzut cu agitator, pîlnie de picurare şi termometru, se introduc 19,3 g (0,15 mol), glicerin-diclorhidrină, 11,85 g (0,15 mol) piridină şi 35 ml benzen anhidru. Sub agitare se picură 22,12 g (0,15 mol) clorură de dicloracetil solvită în 15 ml benzen anhidru. În timpul adăugării clorurii acide, temperatura se menţine între 25 şi 30°. După adăugarea clorurii de dicloracetil, se continuă agitarea încă una oră, cînd se adaugă 150 ml apă, menţinîndu-se agitarea încă 15 minute. Se separă soluţia benzenică, care constituie stratul inferior, iar stratul apos se extrage cu 50 ml benzen, reunind soluţiile benzenice. Soluţia benzenică se usucă pe Na_2SO_4 şi se distilează la vid.

Se obţine 1,3-diclor-2-dicloracetoxi-propanul, lichid cu aspect uleios, cu P.F.=8; 117—118°. Randament 21 g (58,3%).

Formula brută : $C_5H_6Cl_4O_2$	Gr. mol. 239,92
Cl% calculat : 59,11	Cl% găsit : 59,08

V. *p-(dicloracetilamino)-acetofenona*

Lucrînd în aceeaşi aparatură ca la IV, se aduc în balonul de sulfonare 55 ml cloroform, în care se solvă 5,5 g (0,05 mol) p.amino-acetofenonă şi 4,4 ml (0,054 mol) piridină. Sub continuă agitare şi răcire (15—20°) se picură

7,37 g (0,054 mol) clorură de dicloracetil, perfectîndu-se reacţia în 30 de minute. Masa de reacţie se reia cu 200 ml apă, se agită 1 oră şi se filtrează, spălînd apoi precipitatul pe filtru pînă la pH 7.

După recristalizări din alcool apos 30% se obţine p-(dicloracetilamino)-acetofenona (Rand. 67%), substanţă cristalină albă, cu P.T. 137°, insolubilă în cloroform, benzen, apă, uşor solubilă în alcool.

Formula brută : $C_{10}H_9Cl_2NO_2$	Gr. mol. 246,09
N% calculat : 5,69	N% găsit : 5,77

VI. *p-(dicloracetilamino)-etoxibenzen*

Lucrînd în aceeaşi aparatură şi după acelaşi mod de lucru de la VI se solvă 13,71 g (0,10 mol) p.amino-etoxibenzen în 40 ml benzen anhidru. Se adaugă în picături 7,37 g (0,05 mol) clorură de dicloracetil în prealabil solvită în 40 ml benzen anhidru, iar după două recristalizări din alcool apos 50% se obţine p.(dicloracetilamino)-etoxibenzenul (Rand. 72%), substanţă cristalină-aciculară. cu P.T. 141°. insolubilă în benzen, apă solubilă în alcool.

Formulă brută : $C_{10}H_{11}Cl_2NO_2$	Gr. mol. 248,11
N% calculat : 5,64	N% găsit : 5,81

Substanţele sînt în curs de testare la Institutul medico-farmaceutic, catedra de farmacodinamie a Facultăţii de farmacie Cluj, unde se studiază acţiunea inhibitoare asupra înmulţirii şi creşterii algei *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod.

Articol intrat în redacţie la 14.XI.1964.

Indicele de clasificare : 615.771.7—092

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6, anul 1965

Studiul dozării furanocumarinelor din fructele de *Ammi majus* L.

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Contz

Lucrare efectuată în cadrul Institutului pentru controlul de stat al medicamentelor și cercetări farmaceutice

Ammi majus L., specie originară din Egipt, a fost utilizată de acum cîteva sute de ani pentru tratamentul unor boli de pigmentație (vitiligo) (1). În 1948, Fahmy și Abu Shady au arătat că activitatea extractelor de *Ammi majus* în tratamentul acestor boli se datorește conținutului lor în furanocumarine (2).

De asemenea, în ultimii ani s-a mai demonstrat că agenții fotosensibilizatori din grupa furanocumarinelor sînt activi și în alopecie (3).

După datele din literatură (4) rezultă că pînă în prezent s-au izolat din fructele de *Ammi majus* L. următoarele furanocumarine : xantotoxina (amoidina), imperatorina (amidina), izopimpinelina, bergaptenul, marmesina și amajina.

Cercetările farmacologice au precizat că xantotoxina are acțiunea farmacodinamică cea mai puternică, iar bergaptenul cea mai slabă (1, 3).

Trojanek și Hodkova constată că din punctul de vedere al conținutului în furanocumarine există deosebiri esențiale între planta din Egipt și cea aclimatizată în Cehoslovacia ; astfel, în timp ce în prima predomină xantotoxina, în cea de a doua izopimpinelina (1).

Pornind de la aceste considerente, în cadrul Institutului nostru s-a luat în studiu aclimatizarea acestei specii la Stațiunea experimentală Domnești. O dată această plantă aclimatizată s-a pus problema să se precizeze natura furanocumarinelor care se formează în *Ammi majus,* în condițiile pedoclimatice de la noi. Totodată am mai urmărit și elaborarea unei metode de dozare a totalului de furanocumarine din plantă.

Precizăm că pentru identificarea furanocumarinelor care se află în plantă s-au întreprins numeroase cercetări cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie (5, 6, 7, 8) sau în strat subțire (4) ; în schimb, pentru dozarea furanocumarinelor în literatură se menționează o singură metodă gravimetrică (8), care în urma cercetărilor noastre s-a dovedit că nu dă rezultate reproductibile.

În lucrarea de față prezentăm cercetările noastre privind natura furanocumarinelor și metoda de dozare a lor.

CERCETĂRI PERSONALE

1. *Natura furanocumarinelor*

Pentru identificarea furanocumarinelor am utilizat cromatografia pe hîrtie, folosind mai multe sisteme de solvenţi (5, 6, 7, 8). Cele mai bune rezultate le-am obţinut cu hîrtia Schleiher-Schul 2 043 B, utilizînd ca solvent de eluţie alcool 50%.

Pentru cromatografie am utilizat un extract cloroformic obţinut din fructe sau frunze, prin extracţie la Soxhlet. Extractul cloroformic evaporat la sec l-am dizolvat în cloroform ; din această soluţie am pipetat pe hîrtie cromatografică 30×10 cm alături de soluţie 0,01 g% xantotoxină şi de soluţie 0,01 g% izopimpinelină. După irigare timp de 4 ore, cromatograma se examinează în lumina ultravioletă (fig. 1).

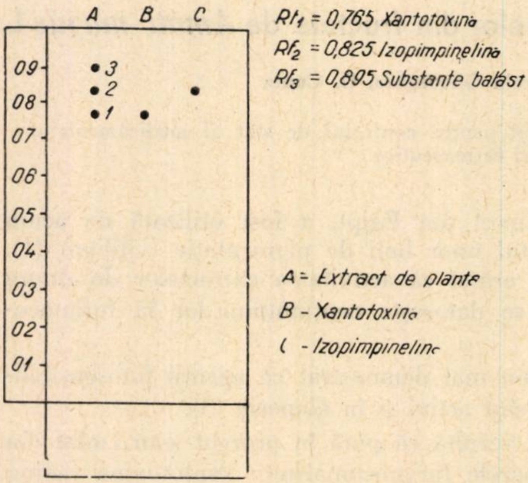


Fig. 1. — Diagrama cromatogramelor obţinute de la *Ammi majus*.
A — extract de plantă ; B — xantotoxină ; C — **izopimpinelină.**

Cromatogramele extractelor atît de frunze, cît şi de fructe obţinute de noi au prezentat trei spoturi în lumina ultravioletă, dintre care spotul 1, de culoare galbenă-deschisă, corespunde xantotoxinei (Rf=0,76); spotul al 2-lea, de culoare galbenă-maronie, corespunde izopimpinelinei (Rf=0,82), iar spotul al 3-lea, de culoare violetă, corespunde unei substanţe care nu este de natură furanocumarinică R f=0,89).

Din cromatograme reiese că fructele şi frunzele speciei *Ammi majus* L., aclimatizată la Staţiunea experimentală Domneşti, conţin xantotoxină şi izopimpinelină.

II. *Metoda de dozare a totalului de furanocumarine*

După cum am precizat mai sus, un al doilea obiectiv al cercetărilor noastre a fost de a stabili o metodă pentru dozarea totalului de furanocumarine din fructe şi frunze, în special în scopul urmăririi dinamicii de acumulare a acestor principii activi în timpul perioadei de vegetaţie.

Deoarece multiplele noastre încercări folosind reacţiile de culoare ale furanocumarinelor nu ne-au dat posibilitatea să punem la punct o metodă fotocolorimetrică, pentru dozarea lor globală ne-am îndreptat studiul spre elaborarea unei metode gravimetrice.

În literatura de specialitate pentru dozarea totală de furanocumarine se foloseşte metoda gravimetrică a lui Akacic (8), care se efectuează după cum urmează : 1 g produs (fructe sau frunze) se fierbe la reflux cu 50 ml apă. După filtrare se adaugă extractului apos 5 ml soluţie 10% acetat de plumb. Precipitatul format se filtrează la vid (la cald) şi se spală cu apă caldă. Filtratului

apos i se adaugă 3 g Na_2HPO_3 şi se fierbe 3 minute, după care se filtrează precipitatul format. Soluţia apoasă se extrage cu cloroform ; cloroformul se spală cu apă, se aduce la sec, iar reziduul obţinut se cîntăreşte.

Aplicînd această metodă la planta aclimatizată la noi am constatat că extracţia la reflux cu o singură fracţiune de 50 ml apă nu este cantitativă, iar extractul obţinut la reflux se filtrează foarte greu, chiar la vid, fapt care complică metoda.

Pentru a controla sfîrşitul extracţiei, droga rămasă după tratarea cu primii 50 ml apă a fost extrasă din nou cu 50 ml la reflux, iar acest extract apos a fost prelucrat în continuare, ca şi prima fracţiune. Reziduul obţinut la a doua extracţie reprezintă în medie 25% din greutatea reziduului de la prima extracţie. Prezenţa furanocumarinelor în acest reziduu a fost demonstrată cromatografic.

După cum am arătat mai sus, prin fierbere la reflux pe flacără se extrag o serie de substanţe balast care îngreuiază filtrarea la vid a extractului. Pentru a înlătura fierberea la reflux ne-am propus să efectuăm extracţia din circa 1 g drogă prin macerare în baia de apă la fierbere, cu 3 fracţiuni de apă a 50 ml fiecare.

Fiecare fracţiune a fost prelucrată separat, iar reziduurile obţinute cîntărite fiecare în parte şi cromatografiate.

Reziduurile au fost diluate după cîntărire în cantităţile corespunzătoare de cloroform, pentru a se obţine o concentraţie de 4 mg reziduu/1 ml. Din aceste soluţii am picurat cîte 0,02 ml pe 3 spoturi separate pe o hîrtie de cromatografie Schleiher-Schul 2 043 B, irigarea efectuîndu-se cu alcool 50%. După uscare, cromatograma a fost examinată în lumina ultravioletă. În raport cu suprafaţa spoturilor, precum şi cu intensitatea fluorescenţei acestora se poate trage concluzia că după a treia extracţie droga nu conţine furanocumarine.

De asemenea ne-am pus întrebarea dacă prin defecarea soluţiei extractive cu acetat de plumb, precipitatul format nu reţine o parte din furanocumarine. În acest scop am procedat astfel : precipitatele rămase după prelucrarea extractelor apoase obţinute din 0,25 g drogă dozată conform metodei au fost macerate cu 2×50 ml apă caldă. Extractele obţinute au fost extrase cu cloroform. Extractul cloroformic a fost cromatografiat după evaporare cu ajutorul sistemului alcool 50% (7). Cromatograma obţinută prezintă toate spoturile corespunzătoare furanocumarinelor existente în drogă.

Pentru a înlătura operaţiile greoaie de defecare cu acetat de plumb, precum şi pierderile în furanocumarine legate de acestea am luat în studiu purificarea extractelor apoase prin cromatografie pe coloană de oxid de aluminiu după metoda pusă la punct de noi pentru fructele de *Ammi visnaga* L. (9). Pentru a controla adsorbţia pe oxidul de aluminiu a furanocumarinelor am eluat coloana de oxid de aluminiu după trecerea extractelor apoase cu alcool metilic. După concentrarea alcoolului metilic, reziduul a fost cromatografiat cu sistemul alcool 50%. Pe cromatogramă s-a obţinut un singur spot cu fluorescenţă mov în lumina ultravioletă, care corespunde substanţei balast menţionată mai sus, ceea ce denotă că oxidul de aluminiu nu reţine furanocumarine.

Natura oxidului de aluminiu (neutral, bazic sau acid) nu influenţează valorile obţinute.

Aplicînd metoda Akacic (8) la dozarea furanocumarinelor din fructele de *Ammi majus* L. am obţinut un conţinut în aceşti principii activi de 1,16 g%, în timp ce prin adsorbţie pe coloană de oxid de aluminiu am obţinut un conţinut de 1,57 g%.

Datele obţinute ne-au permis să elaborăm o metodă gravimetrică rapidă şi simplă pentru dozarea furanocumarinelor din plantă.

PRINCIPIUL METODEI

Principiul metodei propuse de noi se bazează pe extracţia drogului prin macerare cu apă fierbinte. Soluţia apoasă se trece printr-o coloană de oxid de aluminiu, după care se extrag furanocumarinele cu cloroform. Furanocumarinele se dozează prin cîntărirea reziduului obţinut după evaporarea cloroformului.

Reactivi

1. Cloroform.
2. Oxid de aluminiu (neutru, acid sau bazic pentru cromatografie Merck).

TEHNICA DE LUCRU

Circa 1 g frunze sau fructe mărunţite (sita 5), exact cîntărite se introduc într-un balon de 150 ml cu 50 ml apă clocotită, se agită şi se menţine în baia de apă la fierbere, timp de 30 de minute. Se filtrează la vid caldă. Droga se reia cantitativ de pe filtru şi se reintroduce în balon, extrăgîndu-se iar la cald cu 50 ml apă clocotită, timp de 15 minute; se filtrează în vid la cald. Operaţia se repetă încă o dată. Extractele apoase reunite şi încălzite pe baia de apă la fierbere se trec printr-o coloană de oxid de aluminiu (15 g), de 20 cm lungime şi 1,2 cm Ø, cu o viteză de 120 de picături/min. Coloana se spală de 2 ori cu cîte 50 ml apă fierbinte. Fracţiunile de spălare se adaugă la extractele reunite şi se extrag după răcire de 4 ori cu cîte 25 cm cloroform. Soluţiile cloroformice reunite se spală cu cîte 50 ml apă, apoi se deshidratează pe sulfat de sodiu, se filtrează şi se evaporă la sec într-un balon tarat. Reziduul obţinut se raportează la 100 g drogă.

Prin aplicarea acestei metode la materialul provenit de la recolta anului 1963 am obţinut rezultatele din tabelul I.

Tabelul I

Nr. experienţei	Materialul analizat	Valorile obţinute (g%)	Eroarea faţă de medie	Calculul erorilor
1		1,44	−0,13	M = 1,57
2		1,46	−0,11	S_M = 0,043
3	Fructe	1,53	−0,04	S = 0,116
4		1,68	+0,11	α = 0,95
5		1,66	+0,09	t_α = 2,57
6		1,66	+0,09	A = 1,57 ± 0,11051
1		0,89	+0,02	M = 0,87
2		0,85	−0,02	S_M = 0,0024
3	Frunze	0,89	+0,02	S = 0,017
4		0,86	−0,01	α = 0,95
5		0,85	−0,02	t_α = 2,57
6		0,86	−0,01	A = 0,88 ± 0,00616

CONCLUZII

Rezultatele studiilor noastre ne permit să tragem următoarele concluzii :

1. Am stabilit cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie că specia *Ammi majus*, plantă originară din Egipt și aclimatizată la noi în țară, conține două furanocumarine : xantotoxina și izopimpinelina.

2. Am pus la punct o metodă gravimetrică pentru dozarea furanocumarinelor din fructe și frunze, care se bazează pe macerarea materiei prime cu apă fierbinte în baia de apă, prin trecerea lichidului extractiv pe coloană de oxid de aluminiu, extragerea lui cu cloroform, cîntărirea reziduului cloroformic, care conține totalul de furanocumarine existente în plantă.

3. Am stabilit cu ajutorul metodei gravimetrice pusă la punct de noi că fructele de *Ammi majus* L., aclimatizată la Stațiunea experimentală Domnești, conțin în medie 1,57 g%, iar frunzele 0,88 g% furanocumarine.

BIBLIOGRAFIE

1. TROJANEK J., HODKOVA J. — *Pl. medica*, 1961, vol. 9, nr. 2, p. 200.
2. FAHMY J. R., ABU-SHADY H. — *Quart J. Pharm.*, 1948, nr. 21, p. 499.
3. SIDI G., BOURGEOIS-SPINASSE J. — *Presse med.*, 1955, nr. 63, p. 458.
4. HÖRHAMMER H., WAGNER H. — *Dsch. Apoth. Ztg.*, 1962, nr. 102, p. 79.
5. ANANICEV A. — *Med. Promîșlenosti SSSR*, 1963, nr. 8.
6. AKACIC B., KUSTRAK D., POYE B. — *Planta med. (Stuttg.,)*, 1961, nr. 9, p. 70 ; 1960, nr. 8, p. 203.
7. RAHMAN H., KASSEM A. — *Arh. Pharm.*, 1959, nr. 6, p. 277.
8. AKACIC B., KUSTRAK D. — *Acta pharm. iugosl.*, 1958, nr. 8, p. 205.
9. TARPO E., GHEORGHIU M., CONTZ O. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. 10, nr. 12, p. 737.

Articol intrat în redacție la 29.XII.1964

Indicele de clasificare : 615.32 Ammi majus L.

DIN SUMARE STRĂINE

DISSERTATIONES PHARMACEUTICAE

tom XVI, nr. 4, 1964

din sumar :

J. Trabka — Efectul adrenoglomerulotropinei (A G T) asupra sistemului nervos central.

J. Trabka — Influența unor diete aterogenice asupra nivelului 5-hidroxitriptaminei în creier și asupra activității unor enzime care o includ.

J. Maj, D. Malec, Z. Lastowski — Proprietățile farmacologice ale plantei *Acorus calamus* L. Acțiunea uleiului esențial asupra sistemului nervos central.

J. Sierolslawska — Acidul γ-amino-butiric și derivații săi ca anticonvulsivanți.

L. Kuczynski, Z. Maachon — Noi derivați ai acidului fenilacetic.

L. Kuczynski, L. Wykret — Sinteza de piridilderivați de 5-pirazolone.

Z. Golucki, W. Wisniewski — Aplicarea măsurării rezistenții oxidării bazelor de unguent care conțin apă.

J. Endraszka — Studii asupra fracţiunilor cu puncte de topire mai ridicate din etoxi-polisiloxan în practica farmaceutică. (Utilizarea în unguente şi supozitoare).
S. Kohlmünzer — Studii botanice şi chimice a unor specii colective de *Galium mollugo* L.
M. Gawlowska — *Pimpinellanigra* Wild. în Polonia.
W. Olechnowicz-Stepien — Determinare polarografică a alantolactonelor.
L. Siper, E. Wagner — Metodă colorimetrică pentru determinarea ureidelor.
Z. Hubicka — Metodă complexometrică pentru determinarea hidrazidei acidului izonicotinic.
J. Kornicki — Determinarea radiometrică a unor droguri.
E. Kocwa — O nouă micrometodă pentru detectarea ureazei produse de bacterii.
E. Kocwa — O nouă micrometodă pentru detectarea triptofanazei produsă de bacterii.

M. Negulescu

tom XVI, nr. 3, 1964

din sumar :

W. Dymek, B. Lubimowski — Sinteza şi transformările a 2-clormetil-chinazolonei.
M. Kowalska, L. Skrzpczakowa — Analiza compuşilor de cumarină în unele specii de *Umbeliferae*.
S. Gill — Variaţia în compoziţia chimică a diferitelor părţi din *Cytisus scoparius* Link. în cursul vegetaţiei.
L. Markiewicz — Efectul acidului giberelic asupra creşterii şi dezvoltării plantei *Vinca rosea* L.
H. Tomczyk — Studii farmacobotanice ale plantei *Amsonia angustifolia* Michx.
B. Borkowski, B. Drozdz, W. Janiszewski — Componenţa fracţiunilor neutre ale capetelor de mac.
K. Hubicka, B. Sawicki — Determinarea complexometrică a ionilor fluor cu ajutorul nitratului de lantan, comparată cu alte metode.
A. Danek — Proprietăţi polarografice ale derivaţilor de 2-aril-indadion 1, 3.
W. Sztark — Dozarea spectrofotometrică a derivaţilor de indadion în sînge.
J. Brandys — Metodă polarografică pentru dozarea niamidei şi marsilidei.

M. Negulescu

Stabilitatea vitaminei F

Ecaterina Nichiforescu, Nina Uricaru, Aspasia Grigoriu

Sub numele de vitamina F se cunoaşte un amestec de 3 acizi graşi esenţiali : acid linoleic, acid linolenic şi acid arahidonic.

Caracteristic pentru aceşti acizi este prezenţa în moleculă a grupării metilenice între două duble legături.

$$-CH=CH-CH_2-CH=CH-$$

care le conferă proprietatea de vitamină.

Din cauza prezenţei dublei legături şi a grupării metilenice, din vecinătatea ei, care determină o reactivitate mărită a atomului de H, vitamina F se degradează în timp, prin auto-oxidare (5).

Fixarea oxigenului în procesul de autooxidare în cazul vitaminei F se poate produce după următoarele două reacţii :

$$1.\ CH=CH-CH_2-CH=CH-+O_2 \ldots -\underset{|}{CH}-\underset{|}{CH}-CH_2-\underset{|}{CH}-\underset{|}{CH}- \quad (O-O \quad O-O)$$

$$2.\ CH=CH-CH_2-CH=CH-+O_2 \ldots -CH=CH-\underset{OOH}{\underset{|}{CH}}-CH=CH-$$

Mecanismul autooxidării are loc în 3 etape (4).

În prima fază, sub acţiunea factorilor energetici, atomul de H^+ labil din gruparea metilenică se detaşează şi apar radicali liberi.

$$RH_2-H^+ \cdots\cdots [RH]^+ + H^+$$

$$[RH]^+ + O_2 \cdots\cdots \left[R\genfrac{}{}{0pt}{}{H}{OO}\right]^+$$

În această fază, fixarea oxigenului este slabă şi constituie aşa-numita perioadă de inducţie.

În faza a II-a, din cauza radicalilor RH^+ şi $\left[R\genfrac{}{}{0pt}{}{H}{OO}\right]$ au loc o serie de reacţii în lanţ, care constituie caracteristica cea mai netă a procesului de autooxidare. Este de menţionat însă că, în această fază, adsorbţia de oxigen creşte foarte repede în timp, trecînd printr-un maxim şi apoi descreşte.

În faza a III-a, adsorbţia de oxigen este mai lentă sau lipseşte cu totul, avînd loc o serie de reacţii care conduc la compuşi stabili de tipul

$$H-R-R-H;\ H-R-O-O-R-H;\quad H_2R=O,$$

compuşi care modifică cu totul caracteristicile produsului iniţial (4, 14). Aceste date din literatură asupra mecanismului autooxidării au fost confirmate de rezultatele analitice obţinute de noi, prin determinarea indicelui de peroxid, care figurează în tabelul alăturat.

Tabelul I

Timpul de stocare în luni	Peroxid
0	0,04
1	1,29
2	0,80
5	1,50
6	1,70

Din acest tabel se vede că adsorbţia de oxigen trece printr-un maxim în prima lună, după care scade, ca ulterior să crească lent şi continuu (conform datelor din literatură).

Mecanismul autooxidării poate fi prevenit.

1. Prin evitarea factorilor energetici amintiţi, ca : pH, aer, căldură, lumină, metale grele etc.

2. Prin folosirea antioxidanţilor.

Vitamina F, folosită sub formă de picături şi unguente, nu poate fi ferită complet de influenţa factorilor energetici, de aceea protejarea ei se face prin adăugarea antioxidanţilor.

Prin natura lor, antioxidanţii schimbă cursul normal al autooxidării, deoarece au o sensibilitate mai mare faţă de factorii energetici, o capacitate mai mare de adsorbţie a oxigenului şi o acţiune de inhibare a reacţiei în lanţ din mecanismul autooxidării (4).

Acţiunea antioxidanţilor variază în funcţie de natura substanţei de protejat, de concentraţie, de structura lor chimică etc., ceea ce face necesar un studiu experimental pentru determinarea antioxidantului eficient faţă de substanţa de conservat.

Datele din literatură, cu privire la stabilitatea vitaminei F cu diferiţi antioxidanţi, sînt contradictorii. L.O. Spetsig (11) constată că hidrochinona şi acidul nordihidroguiaretic (NDGA) protejează vitamina F la pH=5 şi sînt inactive la pH 9. De altfel, acest autor a efectuat un studiu amplu asupra stabilităţii vitaminei F, utilizînd numeroşi antioxidanţi, ca : pirogalol, acid galic, galat de propil, α-tocoferol, guaiacol etc., fără a conclude care este cel mai activ antioxidant pentru vitamina F.

H. S. Olcott (9) a studiat stabilitatea vitaminei F în prezenţa hidrochinonei, NDGA, 6-etoxi-2,2,4,-trimetil-1,2-hidrochinoleină (EMK), constatînd că NDGA posedă acţiunea cea mai favorabilă pentru stabilitatea vitaminei F.

Yisuhyuki (13) constată că p-toluidina este cel mai eficient antioxidant din seria antioxidanţilor folosiţi de el, în timp ce Noboru (7) recomandă, ca antioxidantul cel mai eficient în protejarea vitaminei F, hidrochinona.

De asemenea, unele lucrări menţionează utilizarea de butilhidroxianisolului (3), acidului sorbic (12), singuri sau asociaţi cu acidul ascorbic sau palmitatul de ascorbil (15), cu acţiune sinergică.

Pentru stabilitatea vitaminei F, în studiul nostru am folosit următorii antioxidanţi : hidrochinonă, NDGA, acid sorbic butilhidroxitoluol (BHT), galat de propil şi amestec de NDGA cu acid sorbic.

Concentraţia de antioxidant a fost de 0,05%. Toate probele efectuate au fost supuse atît acţiunii luminii, căldurii (35 şi 50°), acţiunii razelor ultraviolete, cît şi stocajului normal. Probele au fost controlate periodic în privinţa indicelui de peroxid după metoda Nozaki (16), indicele de iod şi indicele de aciditate conform F. R. VII.

Probele de vitamină F expuse la lumină, căldură şi raze ultraviolete s-au degradat după 2—3 luni.

Probele cu acid sorbic şi cele cu amestec de acid sorbic şi NDGA au prezentat precipitate floconoase după 4—5 luni de stocare normală (ferit de lumină şi la temperatura camerei); probele cu butilhidroxitoluol şi galat de propil, după 2 luni de stocare normală, au prezentat indicele de iod la limita inferioară admisă de normă, 147.

Probele cu NDGA şi acelea cu hidrochinonă au prezentat o conservabilitate mai bună şi au fost urmărite analitic 8—24 de luni. Rezultatele obţinute figurează în tabelele II şi III.

Tabelul II

Vitamina F + NDGA 0,05% (stocaj normal)

Timp de stocare în luni	Indice de peroxid	Indice de iod	Indice de aciditate
0	0,09	151,4	1,54
1	0,20	150,0	1,55
2	0,41	150,3	1,56
3	0,12	150,0	1,55
5	0,29	150,0	1,55
6	0,66	149,0	1,60
7	0,90	147,0	1,67
8	0,98	145,0	1,70

Tabelul III

Vitamina F + hidrochinonă 0,05% (stocaj normal)

Timp de stocare în luni	Indice de peroxid	Indice de iod	Indice de aciditate
0	0,19	156,0	1,53
1	0,41	155,0	1,55
2	0,21	152,0	1,58
5	0,34	150,0	1,60
6	0,34	150,0	1,60
9	0,46	149,8	1,60
12	0,78	150,0	1,60
18	0,74	150,0	1,60
24	0,70	150,0	1,72

Din tabelul II se vede că probele cu NDGA în proporţie de 0,05% prezintă indicele de iod la limita inferioară după 7 luni de stocare normală.

Din tabelul III rezultă că hidrochinona în concentraţie de 0,05% asigură o conservare bună a vitaminei F, timp de 24 de luni.

CONCLUZII

Antioxidanţii experimentaţi (hidrochinona, acidul sorbic, galatul de propil, NDGA şi BHT) nu au protejat în suficientă măsură vitamina F de acţiunea factorilor energetici (lumină, căldură, raze ultraviolete).

Galatul de propil şi butilhidroxitoluolul au conservat vitamina F în stocaj normal (ferit de lumină şi la temperatura camerei), numai 2 luni.

Acidul nordihidroguaiaretic (NDGA) în concentraţii de 0,05% a asigurat o stabilitate de numai 7 luni stocaj normal.

Hidrochinona în concentraţii de 0,05% a dat rezultatele cele mai bune, asigurînd o conservabilitate a vitaminei F, timp de 24 de luni, în aceleaşi condiţii de păstrare normală.

BIBLIOGRAFIE

1. BOINOV A. — *Myasnaia Ind.*, 1958, nr. 1, p. 47—52.
2. EMANUEL H. şi colab. — *Myasnaia Ind.*, 1958, nr. 29, p. 52.
3. EGLI R. H. şi colab. — *Int. Z. Vitamin-forsch.*, 1954, nr. 25, p. 311—313, C. A., 1954, p. 14 248 j.
4. JANINET FR. — *Il. Farmaco*, 1959, nr. 1, p. 1—36; nr. 2, p. 74—107.
5. KERN W., WILLESSIN H. — *Angew. Chem.*, 1955, nr. 67, p. 573—581; C. A., 1956, nr. 50, p. 143.
6. KHAN N. A. — *Canad. J. Chem.*, 1954, nr. 32, p. 1 149 ; C. A., 1955, 7 490 b.
7. NOBURU NATSUO — C. A., 1959, 11 551 c.
8. NOVACIC L. şi colab. — *Il. Farmaco, Ed. pr.* 1955, vol. X., p. 462.
9. OLCOTT H. S. — *J. Am. Oils. Chemist's Soc.*, 1958, nr. 35, p. 597—599, C. A., 1959, 1 578 d.
10. POLASEC G. şi colab. — *Il. Farmaco, Ed. pr.* 1956, vol. XI, p. 627.
11. SPETSIG L. O. — *C.A.*, 1960, 17 917 h-l ; idem, 17 918 a-b d-j.
12. TAUFEL K. şi colab. — *Nahrung's*, 1959, p. 134—152; C. A., 1960, 3 998 i.
13. TOYAMA C. A. — 1960, 8 614 h ; C.A., 1955, 49, 8 613; C.A., 8 099 b.
14. WOLF J. P. — C.A., 1954, 14. 250 a.
15. * * * — *Acta chem. scand.*, 1954, nr. 8, 1 643—1 645 ; C.A., 1955, 6 624 e.
16. HOBEN — Weyl Methoden der Organischen Chemie, vol. II, 1953, 572.

Articol intrat în redacţie la 18.XI.1964.

Indicele de clasificare : 615.739 F

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6. anul 1965

Contribuții la prepararea extractului uscat de corn de secară

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Petra Ban, Elena Georgescu, Dorina Dincă

Lucrare efectuată la Catedra de tehnică farmaceutică, I. M. F., București

Într-o notă anterioară s-a studiat prepararea unui extract fluid, dintr-un corn de secară, obținut la noi în țară, prin infecție artificială (2).

Din cercetările făcute rezultă că procedeele folosite n-au dat randamente satisfăcătoare, iar preparatele sînt nestabile, în 12 luni pierzînd între 78,8 și 100% din activitate.

Din această cauză, unele farmacopei (F. Belgiană IV, F Cehă II, F. Helv V., F. Poloneză III) au oficializat extractul uscat de corn de secară care are o bună stabilitate.

Metoda folosită de farmacopei este percolarea, după care a urmat o concentrare a soluției extractive, uscarea și diluarea la concentrația prevăzută de farmacopei (0,50 g% alcaloizi totali).

Vehiculul folosit în toate cazurile este alcoolul de diferite concentrații : 45° (F. Cehă II), 65° (F. Belgiană IV), 95° (F. Poloneză III), iar diluantul zahărul (F. Poloneză III, F. Helv. III, F. Belgiană IV) și dextrina (F. Cehă II).

F. Gstiner și colab. (3) au arătat că o condiție principală pentru obținerea unui extract uscat este absența totală a uleiului, din cauza peroxizilor pe care i-ar putea conține. Din această cauză se impune degresarea, prin percolare. După degresarea și obținerea soluției extractive urmează concentrarea soluției și uscarea reziduului.

O concentrare la cald duce la micșorarea activității biologice datorită fragilității alcaloizilor.

Această diminuare a activității este evidențiată biologic prin metoda Brown și Clark (4), ca și pe cale chimică (5, 6) sau cromatografic prin apariția, alături de spoturile caracteristice alcaloizilor activi, a altor spoturi corespunzătoare alcaloizilor izomeri inactivi (7).

Căldura alături de alți agenți ca : peroxizii din uleiul rînced al drogului, oxigenul din aer, lumina, umiditatea, alcalinitatea mediului duc la izomerizări ale alcaloizilor din seria *l*, activ biologic în *d* foarte puțin activi.

ergotamina	ergotaminina
ergosina	ergosinina
ergocristina	ergocristinina
ergocriptina	ergocriptenina
ergocornina	ergocorninina
ergometrina (ergobazina)	ergometrinina

Încercările de a efectua această verificare polarimetric nu au dat rezultate satisfăcătoare, deoarece chiar şi în extractul proaspăt există alcaloizi dextrogiri, în proporţie de 41% (8).

Prin încălzire, alcaloizii se inactivează, această inactivare fiind mai mare la alcaloizii insolubili în apă (50%) decît la cei solubili (20—30%) (9).

Conservarea la temperaturi de 5—20° nu influenţează stabilitatea (10).

La conservarea extractelor uscate trebuie să se ţină seama de higroscopicitatea lor. S-a observat că aceasta depinde de natura solventului folosit la extracţie.

F. Gstiner (3) a arătat că extractul uscat obţinut prin extracţie cu alcool etilic sau metilic, acidulat cu acid tartric şi stabilizat cu acid ascorbic, deşi dădea randamente bune, 98% pentru alcool etilic şi 66% metilic, totuşi ducea la extracte foarte higroscopice. Din această cauză atît F. Gstiner, cît şi J. Corubolo şi M. Grins (10) şi Stoll (11) au studiat şi alţi solvenţi pentru extracţie. Din lucrările lor reiese că acetona, cloroformul şi αβ-dicloretilena duc la extracte uscate nehigroscopice.

S-a mai studiat şi extracţia cu eter acetic şi benzen, din cauza solubilităţii bune a alcaloizilor din cornul de secară în aceşti solvenţi. În aceste condiţii s-au obţinut extracte uscate nehigroscopice, însă randamentele nu erau mulţumitoare. De aceea s-a preconizat alcalinizarea acestor solvenţi cu dietilamină sau amoniac. În aceste condiţii, randamentele au fost mult îmbunătăţite, de la 74% în cazul dicloretilenei la 97% după alcalinizarea cu dietilamină (3).

În plus, datorită punctelor lor de fierbere scăzute, distilarea în vid s-a putut face în condiţii deosebit de protective.

R. Voigt (12) scoate în evidenţă calităţile cloroformului şi a clorurii de metilen, în care alcaloizii din secara cornută se izomerizează mai încet şi extractul nu este higroscopic.

PARTEA EXPERIMENTALA

În vederea înscrierii în F. R. VIII a unor extracte stabile s-a luat în studiu extractul uscat din corn de secară.

Dinamica extracţiei alcaloizilor din cornul

Porţiunea	Eter						Cloro-		
	Ca atare			Alcalinizat cu oxid de magneziu			Ca atare		
	Alcaloizi (g%)	Randamente pe porţ. cumul.		Alcaloizi (g%)	Randamente pe porţ. cumulat.		Alcaloizi (g%)	Randamente pe porţ. cumul.	
I	0,1495	37,37	37,37	0,1800	45,00	45,00	0,2708	67,70	67,70
II	0,0655	16,37	53,74	0,0915	22,87	67,87	0,0393	9,82	77,52
III	0,0400	10,00	63,74	0,0393	9,27	77,74	0,0355	8,87	86,39
IV	0,0387	9,67	73,41	0,0275	6,87	84,61	0,0111	2,77	89,16
V	0,0307	7,67	81,08	0,0262	6,55	9,16	0,0090	2,20	91,36
I—V	0,3244	—	81,08	0,3645	—	91,16	0,3576	—	91,36
VI	0,0220	5,50	86,58	0,0235	5,87	97,03	0,0081	2,02	93,38
VII	0,0083	2,07	88,65	0,0117	2,92	99,95	0,0065	1,65	95,03
VIII	0,0052	1,30	89,95	0,0060	1,50	101,45	0,0049	1,22	96,25
IX	0,0013	0,37	90,32	0,0009	0,22	101,67	0,0014	0,35	96,60
X	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I—X	0,3612		90,32	0,4066		101,67	0,3785		96,60

În cercetarea noastră s-a folosit ca dizolvanţi eterul, cloroformul şi acetona, care au puncte de fierbere scăzute (eter etilic (34—36°, acetona 56°, cloroform 61°).

Extracţia s-a făcut prin percolare în circuit închis.

După degresare s-a folosit un drog cu conţinut de alcaloizi (0,4060 g%), prelucrat ca atare şi după alcalinizare cu oxid de magneziu.

Pentru urmărirea dinamicii s-au cules fracţiuni de 80 ml soluţii extractive, în care s-au dozat alcaloizii.

Din tabelul I rezultă următoarele rezultate :

— rezultate mai bune în ceea ce priveşte extragerea alcaloizilor se obţin cu cloroform şi acetonă, care duc la randamente uşor superioare eterului ;

— extracţia drogului degresat cu cei trei dizolvanţi permite obţinerea de bune randamente ;

— prin amestecarea drogului cu oxid de magneziu se obţin randamente uşor superioare.

Soluţia extractivă eterică obţinută prezintă o coloraţie slab-gălbuie, cea acetonică slab-portocalie, iar extractul cloroformic avea o culoare roşcată.

Deşi din datele anterioare, extracţia cu cloroform şi acetonă este uşor superioară eterului, totuşi s-a preferat folosirea eterului la prepararea extractului uscat de corn de secară, pentru următoarele motive :

— punctul de fierbere a eterului este mai scăzut şi de aceea concentrarea soluţiei extractive eterice se poate face în vid la temperatura camerei ;

— evitarea încălzirii diminuează riscul izomerizării alcaloizilor ;

— extractele acetonice au dezavantajul că sînt încărcate întotdeauna cu o cantitate mai mare de substanţe balast ;

— după unii autori (13), cloroformul favorizează izomerizarea alcaloizilor.

Pentru prepararea extractului uscat, drogul a fost degresat şi apoi alcalinizat cu 10% oxid de magneziu, apoi extras cu eter etilic lipsit de peroxizi. S-au dozat alcaloizii şi în soluţia eterică s-a adăugat o cantitate corespunzătoare de lactoză pentru a se obţine un extract uscat cu un conţinut de 0,50 g% alcaloizi. Apoi s-a îndepărtat eterul prin distilare sub presiune redusă.

Tabelul I

de secară cu eter, cloroform şi acetonă

form			Acetona					
Alcalinizat cu oxid de magneziu			Ca atare			Alcalinizat cu oxid de magneziu		
Alcaloizi (g%)	Randamente pe porţ.	cumul.	Alcaloizi (g%)	Randamente pe porţ.	cumul.	Alcaloizi (g%)	Randamente pe porţ.	cumulat.
0,1801	45,00	45,00	0,1310	32,75	32,75	0,1834	45,85	45,85
0,1048	26,20	71,20	0,0747	18,67	51,42	0,0969	26,72	72,57
0,0707	17,67	88,87	0,0753	18,82	70,24	0,0917	22,92	95,49
0,0622	15,55	104,42	0,0393	9,82	80,06	0,0537	13,42	108,91
0,0537	13,42	117,84	0,0275	6,87	86,93	0,0131	3,27	112,18
0,4715	—	117,84	0,3478	—	86,93	0,4389	—	112,18
0,0180	4,50	122,34	0,0141	3,52	90,45	0,0110	2,75	114,93
0,0055	1,37	123,71	0,0121	3,02	93,47	0,0042	1,05	115,98
0,0039	0,97	124,68	0,0045	1,12	94,59	0,0027	0,68	116,66
0,0011	0,27	124,95	0,0007	0,17	94,76	0,0006	0,15	116,81
—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,5000		124,95	0,3792		94,76	0,4574		116,81

În aceste condiții s-a obținut o pulbere nehigroscopică, galbenă sau galbenă-cenușie, cu miros caracteristic.

Extractul uscat, păstrat ferit de lumină, în borcane bine închise, își conservă conținutul inițial în alcaloizi. În decurs de 20 de luni de la preparare, pierde numai 6—11% din alcaloizi.

Acest extract poate fi folosit în locul extractului moale în pilule și poate servi la prepararea extemporanee a extractului fluid de secară. Dăm mai jos monografia extractului uscat din corn de secară.

Extractum Secalis cornuti siccum
(extract uscat de corn de secară)

Extract uscat cu 0,50 g% alcaloizi totali

Preparare :

Secale cornutum IV	100 g
Aether aethylicus	*q.s.*
Saccharum lactic	*q.s.*

Pulberea de corn de secară degresată cu eter de petrol se percolează cu eter după normele prevăzute în monografia „Extracta".

Soluția eterică se concentrează sub presiune redusă, pînă la 50 ml, se dozează alcaloizii totali și se adaugă cantitatea corespunzătoare de lactoză, pentru a obține un extract uscat cu conținutul în alcaloizi prevăzut. Eterul se îndepărtează prin evaporare sub presiune redusă.

Proprietăți

Pulbere nehigroscopică, galbenă sau galbenă-cenușie, cu miros caracteristic.

Reacții de identificare

— 0,01 g extract se dizolvă în 2 ml soluție acid tartric (Q) 1% și se tratează cu 4 ml reactiv Allport ; apare o colorație albastră.

Condiții generale

Trebuie să corespundă prevederilor din monografia „Extract".

Determinarea cantitativă

0,0500 g extract uscat se dizolvă în 500 ml soluție de acid tartric 1%.

2 ml din această soluție se tratează cu 4 ml reactiv Allport și 5 picături de soluție proaspăt preparată.

Din 5 ml apă și o picătură de perhidrol (R). Se agită și după 5 minute se adaugă 2 picături de soluție pirosulfit de sodiu (R) 4%. Se citește extincția la fotocolorimetru, la lungimea de undă 570 m, în cuvă 1 cm față de un martor preparat din aceiași reactivi.

Cantitatea de alcaloizi se calculează cu ajutorul unei curbe-etalon stabilită în aceleași condiții cu tartrat de ergotamină.

Extractul uscat de corn de secară trebuie să conțină 0,45—0,55 g alcaloizi totali, exprimați în tartrat de ergotamină.

Separanda
Doze maxime :

pentru o dată	0,10 g;
pentru 24 de ore	0,30 g.

CONCLUZII

— Pe baza dinamicii de extracție se stabilește că cel mai indicat vehicul pentru obținerea unei soluții extractive din corn de secară este eterul.

— Se indică metoda de preparare a unui extract uscat, care evită acțiunea căldurii și a umezelii.

— Extractul uscat obținut este nehigroscopic și s-a dovedit stabil și după 20 de luni de la preparare.

— Se propune prepararea unui extract fluid din corn de secară, prin dizolvarea celui uscat.

— Se propune să figureze extractul uscat alături de cel fluid în F. R. VIII.

— Se dă monografia extractului uscat de corn de secară care va figura în F. R. VIII.

BIBLIOGRAFIE

1. IONESCU-STOIAN P. și colab. — Nota II.
2. BUJOR O., MANECHIAN M. — Lucrările Conferinței naționale de farmacie M.S.P.S., 1958, p. 385.
3. GSTINER F., MÜLLER H. — *Pharmazie*, 1956, nr. 2, p. 112.
4. BÖSWART J., BLAZEK Z. — *Ref. Z. Himii*, 1956, nr. 23, p. 80.
5. VAN URK — *Chem. Abstr.*, nr. 23, 1962, p. 4 014.
6. ALLPORT — *Chem. Abstr.*, nr. 27, 1963, p. 562.
7. TYECZYNSKA-JALKICWICZ., GAWWRYCH Z. — *Acta Pol. pharm.*, 1957, nr. 14, p. 431.
8. CORUBOLO L., GRIMS M., PETRICI V. — *Sci. pharm. (Wien.)*, 1953, nr. 21, p. 144.
9. FUCHS L., LAOS E. — *Sci. pharm. (Wien)*, 1952, nr. 20, p. 25.
10. CORUBOLO — *Acta Pharm. iugosl.*, 1952, nr. 2, p. 103.
11. STOOL A. — *Helv. chim. Acta*, 1945, nr. 28, p. 1 303.
12. VOIGT R. — *Pharm. Zentralh.*, 1958, nr. 9, p. 405.
13. TRZEBINSKI J. — *Acta Pol. pharm.*, 1959, nr. 16, p. 259.

Articol intrat în redacție la 31.XII.1964

Indicele de clasificare : 615.711.72—012

RECENZIE

NOMENCLATORUL MEDICAMENTELOR

aprobat pentru utilizarea terapeutică în 1965. Ed. medicală, București, 1964

Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale a editat prezentul nomenclator al medicamentelor care sînt puse în circulație în anul 1965. Lucrarea este întocmită de un colectiv de specialiști din Direcția generală farmaceutică din care au făcut parte : Viorica Dumitrel, Florica Ionescu, Ioan Mateescu, Simion S. Ștefănescu și Teodor Tomescu.

Materialul prezentat urmărește să informeze pe medici și farmaciști asupra medicamentelor uzuale, dîndu-se o serie de date prețioase privind caracteristicile cele mai importante ale acestora.

La început este redat un index terapeutic al medicamentelor. În continuare sînt des scrise medicamentele fabricate în țară sau provenite din import grupate

după proprietăți terapeutice în concordanță cu indicațiile Consiliului științific al Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice. Fiecare produs are indicată denumirea și compoziția; acțiunea terapeutică, indicații și contraindicații, forma de prezentare, unitatea producătoare, norma de calitate, unitățile farmaceutice prin care se face difuzarea și condițiile de eliberare a medicamentului.

La o serie de produse și îndeosebi la specialități au fost prevăzute și sinonimele străine. De asemenea pentru unele produse sînt prevăzute și termene de valabilitate.

La sfîrșit este prezentată lista medicamentelor existente în stoc care vor fi consumate pînă la epuizare.

Lucrarea este de un deosebit ajutor pentru activitatea farmaciștilor și medicilor care pot să asigure asistența cu medicamente de calitate superioară prin o mai bună cunoaștere, planificarea, prescriere și folosirea acestora.

Conținutul lucrării demonstrează preocuparea continuă a Direcției generale farmaceutice pentru îmbunătățirea sortimentului de medicamente prin introducerea unor produse noi cu mare eficacitate terapeutică și eliminarea celor depășite.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6, anul 1965

Dozarea absorbţiometrică a N-(4-metilbenzensulfonil)-N'-ciclohexilureei (Cicloral, K 386, Diaboral)

N. Teodorescu, Ileana Niculescu

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie analitică și controlul medicamentelor, Facultatea de farmacie, I.M.F. București

Progresele în domeniul sintezei de medicamente sînt reprezentate de o seamă de realizări, printre care sinteza unor sulfamide cu acţiune nouă, cum ar fi cele cu acţiune hipoglicemiantă.

Dintre acestea, o importanţă deosebită are N-(4-metilbenzensulfonil)-N'-ciclohexilureea, care prezintă o serie de avantaje faţă de alte sulfamide cu aceeași acţiune.

Cicloralul se prezintă sub formă de pulbere albă, greu solubilă în apă, uşor solubilă în dizolvanţi organici.

Pentru determinarea sa cantitativă, se folosesc fie metode generale, fie metode speciale. Dozarea acestei sulfamide se execută la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice şi la Fabrica „Tableta", după o metodă al cărei principiu este următorul : substanţa se extrage din tabletă cu acetonă şi apoi se execută o dozare volumetrică cu soluţie de hidroxid de sodiu, în prezenţă de roşu de crezol ca indicator.

Această metodă prezintă unele dezavantaje, deoarece necesită operaţii numeroase (extragerea sulfamidei, filtrare etc.), operaţii în cursul cărora se pierde o parte din substanţă.

I. Popa şi Angela Voicu au pus la punct o metodă complexonometrică indirectă pentru dozarea cicloralului ; metoda constă în precipitarea sării de sodiu a sulfamidei cu acetat de mercur luat în exces, complexarea excesului de ion Hg^{2+} cu complexon III, luat şi el în exces, după care se determină excesul de complexon III cu soluţie titrată de sulfat de magneziu, în prezenţa indicatorului erio T.

N. Teodorescu şi colab. au stabilit o metodă de dozare în mediu anhidru, care constă în dizolvarea cicloralului în dimetilformamidă şi titrarea sa cu metoxid de sodiu, în prezenţa albastrului de timol ca indicator.

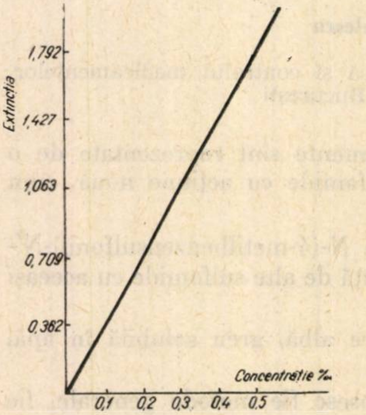
Din cercetarea materialului bibliografic în legătură cu determinarea cantitativă a sulfamidelor, ne-a atras în mod deosebit atenţia lucrarea autorului V. H. Springler, în care se arată că tolbutamida din serul sanguin se poate doza absorbţiometric, folosind reacţia dintre această sulfamidă şi 2-4-dinitrofluorbenzen.

Datorită asemănării de structură dintre tolbutamidă şi cicloral, ne-am propus să extindem această metodă la determinarea cantitativă a acestei din urmă sulfamide.

Dozarea cicloralului prin această metodă are ca principiu dizolvarea sulfamidei în acetat de amil, după care se face să reacţioneze cu 2-4-dinitrofluorbenzenul ; se obţine o coloraţie galbenă, care se supune unei determinări absorbţiometrice [1].

TEHNICA METODEI

Prepararea reactivului constă în dizolvarea a 0,1 ml 2-4-dinitrofluorbenzen în 100 ml acetat de amil. Reactivul se prepară în momentul întrebuinţării.



Pentru executarea determinării absorbţiometrice se dizolvă sulfamida în acetat de amil, preparîndu-se la balon cotat soluţii cu concentraţiile : 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 şi 0,5%.

Într-un vas de reacţie prevăzut cu dop şlefuit se măsoară 5 ml din soluţia de sulfamidă şi se adaugă 5 ml reactiv ; vasul de reacţie se ţine apoi în etuvă (120°), timp de 15 minute.

După răcire, se completează volumul iniţial cu acetat de amil (cînd este cazul) şi apoi se execută determinarea absorbţiometrică la electrofotometrul **Leitz,** folosind cuva de 0,5 cm şi filtrul 420.

Ca martor se foloseşte o soluţie care conţine numai reactivul, fiind adusă la acelaşi volum cu acetat de amil, ca şi probele de analizat.

Extincţiile sînt în funcţie de concentraţiile soluţiilor de sulfamidă, de aceea aceşti doi parametri se folosesc pentru întocmirea curbei-etalon alăturate.

Legea Lambert-Beer se aplică chiar la un conţinut minim de 10^{-5} g sulfamidă în proba de dozat.

CONCLUZII

1. Am stabilit o metodă pentru dozarea absorbţiometrică a cicloralului, pe baza reacţiei dintre această substanţă şi 2-4-dinitrofluorbenzen.

2. Metoda este exactă, erorile fiind cuprinse în limitele celor admise pentru metoda absorbţiometrică.

3. Tehnica este simplă, iar sensibilitatea reacţiei permite dozarea de cantităţi foarte mici de substanţă.

Articol intrat în redacţie la 2.XII.1964

Indicele de clasificare : 615.747. s

---

[1] Determinarea structurii moleculare a combinaţiei formate este în studiu şi rezultatele cercetărilor vor face obiectul unei comunicări viitoare.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6, anul 1965

Dozarea complexometrică a arseniţilor şi substanţelor organice cu conţinut în arsen

A. Blazsek, L. Fülöp, I. Veréph

Lucrare efectuată la Catedra de chimie analitică şi la Catedra de chimie farmaceutică I.M.F. Tg. Mureş

Proprietăţile reducătoare ale ionului As^{3+} şi ale arseniţilor permit ca dozarea lor volumetrică să se efectueze prin diferite metode. Aceste metode se bazează pe reacţii de oxido-reducere, folosind ca soluţie titrată soluţii de MnO_4^-, BrO_3^-, Br_2, J_2, JO_3^-, OCl^-, Ce (IV) etc. (1, 2). În afara acţiunii oxidante a acestor substanţe mai trebuie amintit şi faptul că arseniţii în mediu alcalin reduc ionii de Hg^{2+} la mercur metalic :

$$H_2AsO_3^- + HgCl_2 + 2OH^- = H_2AsO_4^- + Hg + 2Cl^- + H_2O$$

această reacţie fiind folosită pentru identificarea ionilor arsenioşi.

Cercetări anterioare (3,4) au arătat că proprietăţile oxidante ale ionului mercuric se manifestă şi sub forma de complexonat de mercur (HgY^{2-}). Din aceste date rezultă că HgY^{2-} poate fi utilizat la oxidarea cantitativă a anumitor substanţe organice reducătoare, precum şi a ionilor hipofosforoşi.

Luînd în consideraţie proprietăţile puternic reducătoare ale ionului arsenios am presupus că în condiţii optime, mercurul din HgY^{2-} poate fi redus la mercur metalic. Dacă această reacţie decurge în mod cantitativ, ea permite dozarea complexonometrică a ionilor arsenioşi.

Metoda are la bază următoarea reacţie :

$$AsO_3^{3-} + HgY^{2-} + H_2O = AsO_4^{3-} + Hg + HgY^{2-}$$

Reacţia decurge în mediu alcalin, cantitatea de complexon echivalentă cu cea de mercur metalic pus în libertate de ionii arsenioşi am titrat-o direct, folosind ca soluţie titrată $CuSO_4$ 0,05 M în prezenţa indicatorului PAN la un pH cuprins între 5 şi 7. Soluţia iniţial alcalină a fost adusă la pH-ul dorit cu ajutorul unei soluţii de CH_3COOH 10% în prezenta indicatorului PAN (în mediu alcalin, indicatorul are culoare roşie, iar la pH 5—7 virează în galben). Pentru titrarea complexonului pus în libertate se poate folosi şi o soluţie de $Pb(NO_3)_2$ 0,05 M, folosind în acest caz indicatorul xilenoloranj. Titrarea se efectuează într-un mediu slab acid, soluţia fiind acidulată cu NHO_3 10% şi tamponată cu urotropină solidă la un pH de 5—6.

Metoda poate fi folosită şi pentru dozarea substanţelor organice cu conţinut în As. În acest caz, substanţa se dezagregă după metoda Schulek-Villecz (5) cu H_2SO_4 şi H_2O_2, ionul de As^{5+} format, fiind redus cu hidrazină la As^{3+}, care la rîndul lui se dozează complexonometric.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii folosiţi :

— complexonat de mercur 0,1 M (se dizolvă 37,2 g complexon III în 700 ml apă fierbinte apoi se adaugă 23 g HgO şi se fierbe timp de 10 minute, lăsîndu-se în repaus o oră ; după 24 de ore se filtrează, apoi se completează pînă la 1 000 ml cu apă distilată ;

— indicator PAN, soluţie alcoolică 0,1% ;
— CH_3COOH 10% ;
— NaOH 1 N ;
— Pb/NO_3/2 0,05 M ;
— indicator xilenoloranj, soluţie apoasă 0,1% ;
— HNO_3 10% ;
— urotropină solidă ;
— sulfat de hidrazină ;
— NaOH 20% ;
— H_2SO_4 ml ;
— perhidrol.

Descrierea metodei pentru dozarea arseniţilor

Se prepară o soluţie de bază, care a conţinut la fiecare 1,0 ml aproximativ 1,0 mg de As_2O_3. Din această soluţie s-au adus într-un vas de titrare cantităţi de As_2O_3 cuprinse între 1,0 şi 10,0 mg. Soluţia s-a alcalinizat cu NaOH în aşa fel încît să aibă un conţinut de NaOH în jur de 2%. Soluţiei alcaline i s-a adăugat 5 ml HgY^{2-} şi s-a ţinut pe o baie de apă timp de 10 minute. După răcire s-au adăugat 2—3 picături indicator PAN şi CH_3COOH 10%, picătură cu picătură, pînă ce soluţia din roşu a trecut în galben, ceea ce a indicat atingerea pH-ului necesar. Complexonul III pus în libertate s-a titrat cu o soluţie de $CuSO_4$ 0,05 M pînă la virarea indicatorului PAN de la galben la roşu-violet.

Efectuînd retitrarea complexonului III cu o soluţie de Pb(NO_3) 2 0,05 M, soluţia se acidulează slab cu HNO_3 10%, adăugată picătură cu picătură, obţinînd astfel virarea indicatorului xilenoloranj în galben. Se tamponează soluţia cu urotropină solidă şi se titrează la pH 5—6 cu soluţie titrată de Pb (NO_3) 2 0,05 M, pînă la virarea indicatorului în roşu purpuriu.

Paralel cu această probă s-a efectuat şi o probă oarbă, dozînd astfel conţinutul complexonului liber din soluţia de HgY^{2-}.

1 ml $CuSO_4$ 0,05 M respectiv

1 ml Pb (NO_3) 2 0,05 M = 0,004946 g As203, 0,003745 g As. Experienţele au fost efectuate cu As_2O_3 p.a. Rezultatele sînt trecute în tabelul I.

Tabelul 1

Dozarea complexonometrică a As_2O_3

Cantitatea de As_2O_3 luată în lucru (mg)	Cantitatea de As_2O_3 regăsită (mg)	Diferenţa (mg)	Conţinutul de As_2O_3 (%)	Diferenţa (%)
1,890	1,880	−0,010	99,48	−0,21
1,575	1,568	−0,007	99,56	−0,16
1,690	1,680	−0,010	99,87	+0,15
1,993	1,975	−0,038	99,60	−0,12
1,209	1,208	−0,001	99,92	+0,20
1,387	1,388	+0,001	100,06	+0,34
3,246	3,251	+0,005	100,12	+0,40
3,986	3,961	−0,025	99,37	−0,35
4,906	4,887	−0,019	99,61	−0,11
6,002	6,010	+0,008	100,12	+0,40
8,120	8,050	−0,070	99,14	−0,58
9,450	9,400	−0,050	99,47	−0,25
9,812	9,823	+0,011	100,10	+0,38

Media rezultatelor : 99,72

Metoda a fost controlată cu ajutorul dozărilor iodometrice şi bromatometrice. Dozînd cantităţi de As_2O_3 în jur de 20 mg s-a adăugat soluţiei de determinat 15 ml HgY^{2-}, respectînd şi în acest caz alcalinitatea de 2% de NaOH a soluţiei în timpul

oxidării ionului de arsenit. Consumul probei oarbe de 15 ml HgY^{2-} se scade și în acest caz, din consumul propriu-zis. În tabelul II dăm datele acestor trei metode.

Tabelul II

Date comparative asupra rezultatelor obținute prin diferite metode de dozare

Metoda folosită	Cantitatea de As_2O_3 luată în lucru (g)	Cantitatea de As_2O_3 regăsită (g)	Conținutul în As_2O_3 (%)	Valoarea medie (%)
Determinarea iodometrică	0,2892	0,2868	99,17	
	0,2856	0,2851	99,82	
	0,2850	0,2829	99,26	99,60
	0,2437	0,2444	100,28	
Determinare bromatometrică	0,2850	0,2829	99,90	
	0,1109	0,1106	99,73	
	0,1015	0,1012	99,68	99,71
	0,1037	0,1032	99,58	
	0,1208	0,1205	99,75	
	0,1102	0,1098	99,63	
Determinare complexonometrică	0,0184	0,0183	99,45	
	0,0457	0,0455	99,50	
	0,0387	0,0387	100,00	
	0,0159	0,0158	99,37	
	0,0635	0,0634	99,85	
	0,0608	0,0604	99,35	99,61
	0,0426	0,0425	99,76	
	0,0277	0,0276	99,35	
	0,0950	0,0945	99,47	
	0,0198	0,0198	100,00	

Descrierea metodei pentru dozarea substanțelor organice cu conținut în As

Pentru a încerca posibilitatea dozării substanțelor organice cu conținut în As prin metoda elaborată de noi am efectuat determinarea arenalului, procedînd în felul următor:

Se cîntărește exact substanța de dozat în cantități în jur de 0,3 g. Substanța a fost cîntărită pe o rondelă de hîrtie de filtru cantitativă, împachetată și adusă într-un balon Kjeldahl. S-a dezagregat după Schulek și Villecz, s-a spălat cantitativ într-un balon cotat de 100 ml și s-a adus pînă la semn cu apă distilată. Din această soluție de bază s-a scos cîte 5 ml într-un vas de titrare, s-a neutralizat, cu NaOH 20%, soluției i s-a adăugat 5 ml NaOH 1 N și 5 ml HgY^{2-}. În cele ce urmează am procedat după metoda descrisă mai sus. În cazul dozării substanțelor organice din cauza dezagregării cu H_2SO_4 ml, nu am putut efectua determinarea cu soluție titrată de $Pb(NO_3)_2$, formîndu-se, în acest caz, un precipitat de $PbSO_4$, care a împiedicat constatarea virării indicatorului.

Rezultatele obținute sînt trecute în tabelul III.

Din acestea rezultă că metoda elaborată poate fi folosită pe scară semimicro, cu o exactitate sub $\pm 1{,}0\%$, diferența maximă fiind $+ 0{,}38\%$, iar cea minimă de $- 0{,}58\%$, nu se bazează pe formarea unor precipitate, astfel că nu necesită filtrarea, spălarea acestora, iar pentru efectuarea determinării se folosește numai o singură soluție titrată. În cazul dozărilor substanțelor anorganice, metoda este jenată numai de prezența ionilor reducători. Metoda se poate folosi cu succes și în cazul determinării arsenului din substanțe organice. În acest caz, dozarea propriu-zisă se efectuează după dezagregarea substanței folosind metoda Schulek Villecz. Determinarea

Tabelul III

Dozarea arenalului

Cantitatea de arenal luată în lucru (mg)	Conținutul în As (mg)	Conținutul în As (%)	Valoarea medie (%)	Diferența (%)
13,39	3,445	25,73		+0,154
29,75	7,490	25,23		−0,346
24,78	6,220	25,09		−0,486
14,69	3,820	26,01		+0,434
14,00	3,520	25,15	25,576	−0,426
15,49	4,053	26,16		+0,584
16,64	4,194	25,19		−0,386
23,73	6,142	25,87		+0,294
15,76	4,045	25,65		+0,074
33,29	8,351	26,68		0,104

Media rezultatelor obținute cu metoda Schulek-Villecz (6)	25,54
Media rezultatelor obținute cu metoda I. Formanek și colab. (6).	25,55
Conținutul în As calculat.	25,65

nu este jenată de prezența ionilor de Cl^-, Br^-, I^-, PO_4^{3-} etc., prezenți eventual în compoziția substanței organice. Trebuie însă evitată prezența cationilor care formează complecși cu complexonul III la pH slab acid. Folosind o soluție titrată mai diluată [0,005 M de $Pb(NO_3)_2$] și drept indicator xilenoloranj, sensibilitatea metodei, crește, putîndu-se doza astfel și cantitățile de As sub 1,0 mg.

BIBLIOGRAFIE

1. KOLTHOFF I. M., BELCHER R. — Volumetric Analysis, III, Intersc. Publ., New-York, 1957.
2. * * * Farmacopeea Romînă, Ed. VII, 1956.
3. BUDESINSKY B. — *Coll. Czech. chem. Com.*, 1961, nr. 3, p. 78.
4. FÜLÖP L., BLAZSEK A. — *Farmacia (Buc.)*, 1962 nr. 9, p. 525.
5. * * * Pharmacopeea Hungarica, ed. a V-a, 1954.
6. FORMANEK I., FÜLÖP L., SZÁNTHÓ K. — *Rev. Med.*, 1964 (sub tipar).

Articol intrat în redacție la 20.VII.1964.

Indicele de clasificare : 615.739.11—015.3

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6, anul 1965

Dozarea colorimetrică a sparteinei

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer

Laboratorul de controlul medicamentelor, Timişoara

Sparteina este frecvent utilizată în amestecurile farmaceutice. Pentru dozarea sa există în literatură puţine metode.

Farmacopeea Romînă VII (4) şi Pharm. Helv. V. (8) dozează sulfatul de sparteină prin titrare cu hidroxid de sodiu în mediu alcoolic, utilizînd ca indicator fenolftaleină.

R. Jaretzky şi B. Axer (5) preconizează o metodă, modificată ulterior de E. P. White (10), bazată pe precipitarea alcaloidului cu K_2 (CdJ_4).

Pentru identificarea microchimică a sparteinei, A. Martini (7) a propus reacţia cu $Co(SCN)_2$.

Această reacţie a fost utilizată de J. Deltombe, G. Leboutte şi N. Rosier (2, 3) şi pentru dozarea sparteinei. C. Maiorovici şi Z. Cojocariu (6) dozează pe această cale papaverina.

Tehnica utilizată de către Deltombe şi colab. constă în extragerea alcaloidului-bază din soluţia alcalină, cu cloroform. La soluţia cloroformică se adaugă reactivul format din sulfocianură de potasiu 4 g, azotat de cobalt 1 g şi apă pînă la 20 ml. Se agită. Complexul cu cobalt trece în cloroform. Soluţia cloroformică se deshidratează cu sulfat de sodiu, se filtrează şi se citeşte extincţia la 630 μm, utilizînd colorimetrul Colleman.

Bazaţi pe această reacţie, noi am stabilit condiţiile în care este posibilă extracţia directă a complexului format de sparteină cu sulfocianură de cobalt.

PRINCIPIUL METODEI

Se dizolvă în apă o cantitate determinată de sulfat de sparteină. Cu ajutorul unei soluţii-tampon se asigură un pH anumit. Se adaugă un mic exces din soluţia de reactiv, iar complexul format — insolubil în mediu apos — se extrage cu cloroform. Extractul cloroformic se completează cu cloroform la 50 ml. Absorbţia soluţiei cloroformice se citeşte la electrocolorimetrul Lange, utilizînd o cuvă de 50 ml.

Pentru a putea folosi această metodă trebuiau stabilite condiţiile necesare. În acest scop am studiat influenţa următorilor factori :

1. influenţa filtrului colorimetric asupra absorbţiei ;
2. influenţa pH-ului asupra extracţiei ;
3. compoziţia reactivului ;
4. numărul de extracţii necesare :
5. stabilitatea coloraţiei ;

6. limitele de concentrație în care există o relație liniară între concentrație și absorbție ;

7. influența substanțelor străine.

1. *Influența filtrului colorimetric asupra absorbției.* Din datele preliminare, precum și din cele trecute în fig. 1 reiese faptul că absorbția maximă se obține utilizînd filtrul OG_2.

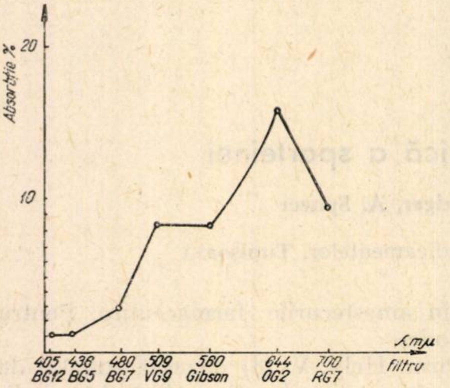


Fig. 1

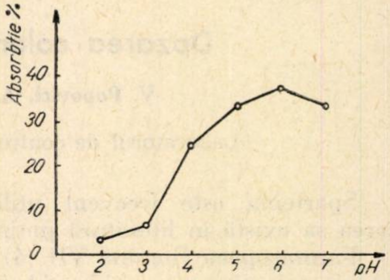


Fig. 2

2. *Influența pH-ului asupra extracției.* Pentru a cerceta influența pH-ului asupra extracției am luat aceeași cantitate de alcaloid, dizolvată în 10 ml apă. Am adăugat cîte 5 ml soluție-tampon (după Clark), procedînd în continuare după metoda descrisă mai jos. Valorile absorbției pentru diverse pH-uri sînt trecute în fig. 2. Din aceste date reiese faptul că pH-ul optim este de 6,2.

3. *Compoziția reactivului.* Din ecuația de formare a complexului tetrarodanocobaltiat de amoniu :

$$(Co^{2+} + 2\,NO_3^-) + 4\,(NH_4^+) + SCN^-) = [\,Co(SCN)_4\,]^{-\,2} + 2\,NH_4 + 2\,(NO_3^-] + NH_4^+$$

reiese că pentru un mol. de azotat de cobalt sînt necesari 4 mol. de sulfocianură de amoniu. Am preparat reactivi conținînd 0,01 mol. azotat de cobalt și 0,04 mol, 0,08 mol. și 0,16 mol. sulfocianură de amoniu, dizolvate în apă, la 10 ml.

Rezultatele obținute ne-au arătat că excesul de sulfocianură de amoniu nu influențează formarea complexului. Pentru a asigura totuși un mic exces de sulfocianură de amoniu am preparat reactivul cu 0,08 mol. Preparînd reactivul, cu clorură de cobalt am obținut aceleași rezultate.

4. *Numărul de extracții necesare.* Pentru a cerceta numărul de extracții necesare am luat în lucru aceeași cantitate de alcaloid, procedînd după metoda de lucru. Am citit absorbția după 1, 2, respectiv 3 extracții, completînd de fiecare dată extractul cu cloroform la 50 ml. Rezultatele obținute ne-au arătat că în prima porțiune de extract cloroformic se găsește, în mod practic, întreaga cantitate de alcaloid sub formă de complex.

5. *Stabilitatea colorației.* Pentru a studia influența timpului asupra stabilității colorației am efectuat citirea absorbției după o oră, 2, 5 și 24 de ore. În această perioadă, absorbția nu s-a modificat.

6. *Limitele de concentrație în care există o relație liniară între concentrație și absorbție.* Am determinat absorbția luînd în lucru 1—10 mg sulfat

Tabelul I

Dozarea colorimetrică a sulfatului de sparteină

Nr. crt.	Sulfat de sparteină luat în lucru (mg) X	Absorbția % Y	Datele prelucrării statistice
1	2,04	7,0	$\bar{X} = 6{,}123 \quad \bar{Y} = 24{,}7$
2	4,08	16,5	$\sigma_x = 2{,}88 \quad \sigma_y = 11{,}85$
3	6,12	26,0	
4	8,16	34,0	$r = 0{,}996 > 0{,}811$
5	10,20	40,0	$X = 4{,}08 \ X + 0{,}28$
			$Y = 0{,}242 \ Y + 0{,}146$

de sparteină în 10 ml apă, după metoda indicată. Rezultatele obținute sînt trecute în tabelul I și fig. 3.

Pe baza acestor date au fost calculate ecuațiile dreptelor de regresie și indicele de corelație 1/r=0,996. Această valoare este mai mare decît valoarea

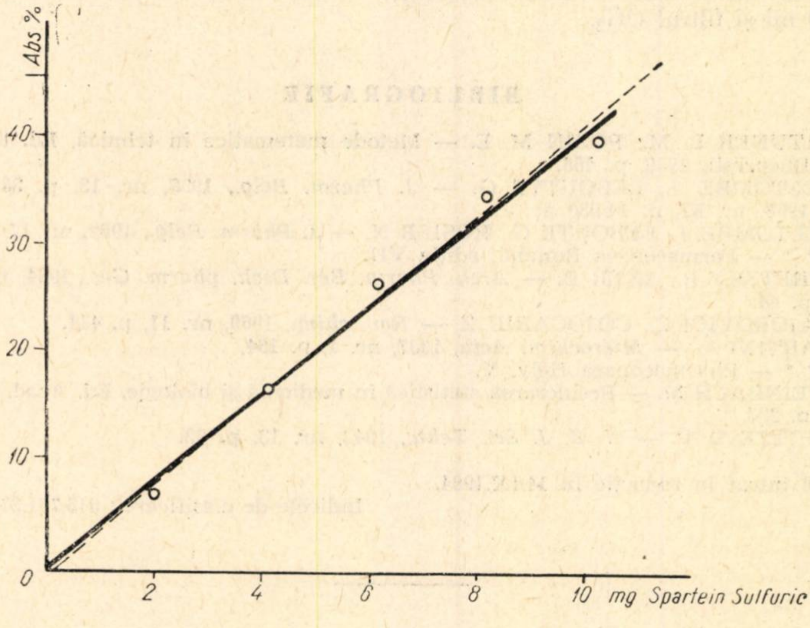


Fig. 3

din tabel $9r_{95}$=0,811, deci în acest domeniu de concentrație există o corelație strînsă între concentrație și absorbție.

7. *Influența substanțelor străine.* În condițiile de lucru stabilite, dozarea nu este influențată de prezența antipirinei, aspirinei, codeinei, cafeinei, fenacetinei, morfinei, teobrominei, teofilinei și scopolaminei.

Reacția este influențată de amilocaină, cocaină, lidocaină, papaverină și piramidon.

Pe baza rezultatelor obținute am stabilit următoarele condiții pentru dozarea colorimetrică a sparteinei.

METODA DE LUCRU

1. Aparatură : electrocolorimetru Lange model VII cu filtru OG_2 și cuvă 50 ml.

2. Substanțe : — reactiv : *cobaltum nitricum* 2,91 g, *ammonium rhodanatum* 6,08 g, *aqua dest. ad* 10 ml

— soluție-tampon după Clark și Lubs, pH=6,2, se obține amestecînd : 50 ml soluție KH_2PO_4 0,2 mol, 8,55 ml soluție de NaOH 0,2 mol, cloroform.

DESCRIEREA METODEI

Se aduc într-o pîlnie de separare 10 ml soluție, conținînd 1—10 mg sulfat de sparteină. Se adaugă 5 ml soluție-tampon, 15 ml cloroform, apoi 10 picături reactiv. Se agită puternic. După separarea straturilor se prinde extractul cloroformic într-un balon cotat de 50 ml. Se repetă extracția de 2 ori cu cîte 10 ml cloroform, care se aduce în balonul cotat. Se completează la semn cu cloroform. Se citește absorbția la electrocolorimetru, utilizînd cuva de 50 ml și filtrul OG_2.

BIBLIOGRAFIE

1. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metode matematice în tehnică, Ed. tehnică, București, 1956, p. 486.
2. DELTOMBE J., LEBOUTTE G. — *J. Pharm. Belg.*, 1958, nr. 13, p. 38; C.A., 1958, nr. 52, p. 14 080 a.
3. DELTOMBE J., LEBOUTE G., ROSIER N. — *J. Pharm. Belg.*, 1962, nr. 17, p. 236.
4. * * * — Farmacopeea Romînă, ediția VII.
5. JARETZKY R., AXER B. — *Arch. Pharm. Ber. Dsch. pharm. Ges.*, 1934, nr. 272, p. 44.
6. MAIOROVICI C., COJOCARIU Z. — *Rev. chim.*, 1960, nr. 11, p. 411.
7. MARTINI A. — *Microchim. Acta*, 1937, nr. 1, p. 164.
8. * * * — Pharmacopeea Helv. V.
9. STEINBACH M. — Prelucrarea statistică în medicină și biologie, Ed. Acad. R.P.R., p. 233.
10. WHITTE E. P. — *N. Z. J. Sci. Tehn.*, 1943, nr. 13, p. 93.

Articol intrat în redacție la 14.IX.1964.

Indicele de clasificare : 615.761.37—015.3

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6. anul 1965

Folosirea p-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru dozarea colorimetrică a fenolului în toxicologie

I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, Gh. Borş, N. Ioanid
Lucrare efectuată la Catedra de tehnică farmaceutică, I.M.F., Bucureşti

Într-o lucrare anterioară (5), unii dintre noi au arătat că fenolul poate fi dozat colorimetric prin intermediul izomerilor orto- şi para-nitrofenolilor (punct izobestic la λ=450 mμ) şi că sensibilitatea reacţiei este de 1/600 000.

În continuarea cercetărilor noastre am căutat găsirea unei reacţii mai sensibile, pentru a se putea determina cantităţi mici de fenol de ordinul microgramelor şi care să poată fi aplicată în toxicologie. Pentru punerea în evidenţă a fenolului izolat din medii biologice, în literatura de specialitate sînt des citate două reacţii bazate pe acelaşi principiu şi anume obţinerea clorurii de diazoniu a p-nitroanilinei (6, 1) sau a sulfatului de diazoniu a acidului sulfanilic (2, 7) şi cuplarea acestora cu fenolul, pentru a obţine azoderivaţi cu putere tinctorială destul de mare. O altă metodă este cea a lui Folin (6, 3), în care fenolul reacţionează ca reducător asupra reactivului fosfomolibdowolframic (Folin-Ciocîlteu) (3), cînd rezultă un amestec de oxizi albaştri de molibden şi wolfram, a căror intensitate de coloraţie se compară faţă de o scară-etalon tratată în aceleaşi condiţii ca şi proba de analizat.

Cum mai înainte unii din noi (4) au arătat că oxizii de azot şi nitriţii pot fi dozaţi colorimetric folosind sulfanilamida ca agent de diazotare şi fenolul ca cuplant, cînd rezultă *p*-hidroxiazobenzen-sulfonamida ca produs final al reacţiei, am considerat că acesta din urmă poate servi ca etalon pentru determinarea fenolului.

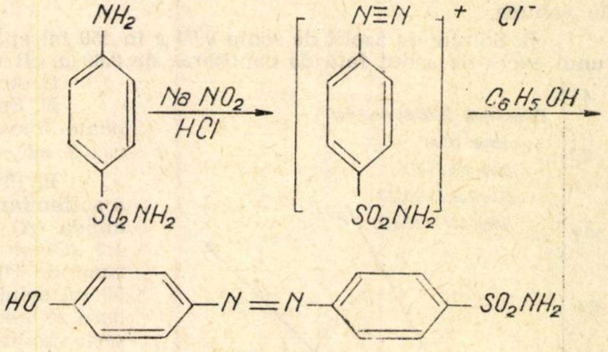


Fig. 1

Un avantaj al folosirii substanţelor-etalon constă în acest caz în substituirea soluţiilor diluate de fenol, care nu au stabilitate în timp. Sinteza compusului a fost descrisă într-o altă lucrare (4) şi se bazează pe reacţia (fig. 1).

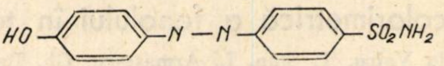
Încercările făcute de noi, folosind schema de reacţie de mai sus şi utilizînd acidul clorhidric, nu au condus la rezultate favorabile. În primul rînd, eliminarea slabului exces de vapori nitroşi creează unele dificultăţi, căci în mediu clorhidric aceştia au acţiune oxidantă asupra fenolului.

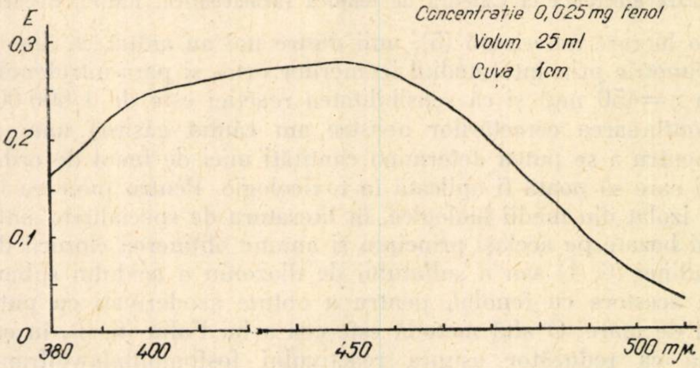
Substituind în reacția de mai sus acidul clorhidric cu acidul sulfuric, așa cum se procedează în metoda indicată de către Hanke și Koessler (2), care folosesc acidul sulfuric, am obținut rezultate bune, nemaifiind nevoie de a îndepărta slabul exces de vapori nitroși. De asemenea am redus cantitatea de azotit de sodiu indicată de către acești autori.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari :

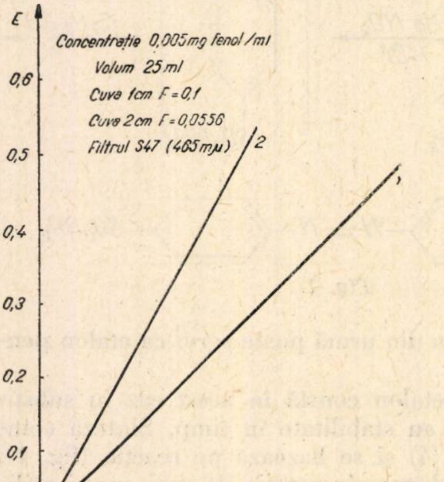
A. Soluție apoasă de 1,90 g sulfanilamidă la 250 ml apă distilată. Deoarece în sezonul rece substanța începe să cristalizeze și pentru a preîntîmpina acest fenomen





se va completa volumul reactivului la 300 ml cu 50 ml acid sulfuric (d = 1,84) 25% în volume.

B. Soluție de azotit de sodiu 0,80 g în 250 ml apă distilată. Se observă existența unui exces de azotit față de cantitatea de 0,69 g, cît rezultă prin calcul.



C. Acid sulfuric 1:3 (25% în volume).

D. Soluție hidroxid de sodiu 8%. Se poate folosi și soluția 20/100 și în acest caz 2 ml echivalează cu 5 ml soluție 8%.

E. Prepararea sulfatului de diazoniu a sulfanilamidei. La 50 ml soluție sulfanilamidă (A) se adaugă 10 ml acid sulfuric 1:3 (C) și se răcește în baia de gheață, timp de 30 de minute. Separat se răcesc 50 ml soluție de nitrit de sodiu (B), după care se amestecă cu prima. Dacă se folosește soluția sulfurică de sulfanilamidă, raportul va fi de 60 ml la 50 ml. Reactivul se prepară extemporaneu în cantitățile necesare, ținînd seama de raportul 1:1 (plus acidul) sau în al doilea caz 6:5.

F. Soluția etalon : 0,2946 g *p*-hidroxiazobenzensulfonamidă se dizolvă într-o cantitate mică de soluție 8% hidroxid de sodiu și apoi se completează cu apă distilată a 200 ml. Un ml din această soluție corespunde la 0,5 mg fenol. Soluția-etalon de lucru se prepară diluînd 1 ml soluție la 100 ml apă distilată și din care 1 ml = 0,005 mg fenol.

Modul de lucru. La 10 ml soluţie diluată de fenol (cantităţi sub 0,5 mg%) se adaugă 10 ml reactiv sulfanilamidă diazotată şi după 1—2 minute, 5 ml hidroxid de sodiu 8%. În prezenţa fenolului apare o coloraţie galbenă slab portocalie. După un repaus de 30 de minute se completează cu apă distilată la 25 ml (mai ales cînd s-a folosit soluţia 20/100). În cazul unor concentraţii mai mari de fenol (peste 0,5 mg%) se vor lua în lucru cantităţi mai mici din soluţia de analizat.

Intensitatea coloraţiei se măsoară la fotometrul I.O.R., folosind după caz cuva de 1 sau 2 cm şi filtrul S.47 (465 mμ). Dacă se utilizează ca aparat de referinţă spectrofotometrul Beckman model B, determinarea se va face la $\lambda=435$—440 mμ, zonă în care absorbţia este maximă.

Curba de absorbţie a *p*-hidroxiazobenzensulfonamidei pentru domeniul 300—510 mμ este arătat în fig. 2, care cuprinde şi condiţiile de lucru.

Curba de etalonare s-a stabilit cu ajutorul soluţiei-etalon, luînd în lucru cantităţi corespunzătoare domeniului de 10—50 μg fenol şi după adăugare de 5 ml soluţie 8% hidroxid de sodiu s-a completat volumul cu apă pînă la 25 ml. Soluţia de compensare cuprinde 5 ml soluţie 8% hidroxid de sodiu diluat la 25 ml. Din fig. 3 se poate constata că este urmată legea lui Beer şi sînt cuprinse şi condiţiile de lucru.

Operînd cu cantităţi cunoscute cu fenol, tratate în condiţiile arătate mai înainte, am obţinut rezultatele cuprinse în tabelul I, şi din care se poate vedea că eroarea metodei nu depăşeşte $\pm$ 5%.

Tabelul I

Cantitatea de fenol (mg)		p. 100
Luată în lucru	găsită	
0,010	0,010 5	105,0
0,015	0,015 2	101,3
0,020	0,019 5	97,5
0,025	0,025 0	100,0
0,030	0,029 5	98,3

Au fost determinate de asemenea :
— extincţia molară $E=2031{,}4$ ($\lambda=465$ mμ, cuva 1 cm) ;
— concentraţia absolută specifică ($E=1{,}00$) : 4 μg/ml ;
— valoarea extincţiei pentru 1 μg/ml$=0{,}25$;

$-E^{1\%}_{1\,\text{cm}} = 11\,000$ ($\lambda = 435-440$ mμ).

DISCUŢII

Reacţia preconizată pentru determinarea fotocolorimetrică a fenolului nu poate fi considerată specifică acestuia, ea fiind pozitivă şi cu alţi agenţi chimici.

Metoda poate fi considerată însă specifică fonolului numai din medii (aer) în care alături de acesta nu se mai găsesc alte substanţe capabile de a se cupla cu sarea de diazoniu a sulfanilamidei.

În cazul dozării fenolului din urină, alături de acesta este antrenat şi *p*-crezolul, produs final al metabolismului unor proteine. Din acest motiv, rezultatul determinărilor însumează în cea mai mare parte fenolul şi *p*-crezolul (1, 8).

Cu toate că metoda de dozare fotocolorimetrică a fenolului prin intermediul izomerilor orto- şi para-nitrofenolilor, preconizată anterior de unii dintre noi (5), este mai puţin sensibilă, ea în schimb poate fi considerată mai specifică pentru fenol.

CONCLUZII

Din ansamblul lucrării prezentate se desprind următoarele :

1. Reacţia de cuplare a sulfatului de diazoniu al sulfanilamidei cu fenolul nu este deranjată de prezenţa unui slab exces de vapori nitroşi ca în cazul folosirii acidului clorhidric şi din acest motiv nu este necesară îndepărtarea lor.

2. În condiţiile descrise, reacţia este cantitativă. Eroarea metodei nu depăşeşte $\pm$ 5%.

3. Folosirea etalonului de *p*-hidroxiazobenzensulfonamidă prezintă avantajul substituirii cu succes a soluţiilor-standard diluate de fenol care se oxidează în timp şi din această cauză se obţin rezultate eronate. Etalonul folosit este însăşi produsul final al reacţiei.

4. Deşi absorbţia compusului este maximă la λ=435—440 mμ, totuşi, în cazul folosirii fotocolorimetrului I.O.R., măsurarea extincţiilor se face mai comod prin folosirea fitrului S.47 (=465 mμ).

5. Legea lui Beer este urmată în domeniul de concentraţii pînă la 50 μg, folosind cuva de 1 sau 2 cm, după caz.

6. Metoda nu poate fi considerată specifică fenolului, ea fiind pozitivă şi cu alte substanţe (*p*-crezolul, cînd se izolează fenolul ordinar din urină).

7. Metoda deşi sensibilă nu este specifică. Din acest motiv, după izolarea fenolului, din diverse medii, se preferă dozarea lui prin intermediul izomerilor orto- şi p-nitrofenolilor, metodă descrisă anterior (5).

BIBLIOGRAFIE

1. ELKINS, HERVEY D. — The chemistry of industrial toxicology, ediţia a II-a, 1959, Ed. J. Wiley şi Sons, New York, p. 384—385.
2. HANKE M. T., KOESSLER K. K. — *J. biol. chem.*, 1922, nr. 50, p. 235.
3. POPA I. — Lucrări practice de toxicologie, 1959. Litografia I.M.F., Bucureşti.
4. POPA I., STAN T. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. X, nr. 12, p. 745—748.
5. POPA I., STAN T., VOICU ANGELA, IOANID N. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, vol. XII, nr. 9, p. 559—564.
6. PREDTECENSCHI V. E., BOROVSCAIA V. M., NARGOLINA L. T. — Metode de laborator clinic, Ed. de stat pentru literatura ştiinţifică, 1952, p. 387—388.
7. STRAUS HUGO şi colab. — Lucrări practice de igienă generală şi comunală, Ed. medicală, Bucureşti, 1957, p. 439—441.
8. WILLIAMS, TECWYN R. — Detoxication mechanisms, ediţia a II-a, Ed. Chapman şi Hall, Londra, 1959, p. 293

Lucrare intrată la redacţie la 31.X.1964.

Indicele de clasificare : 615.778.1—015.3:615.9

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6, anul 1965

Aspecte organizatorice de la farmacia nr. 1 Ploiești

C. Calotescu, V. Nichiforescu, Elvira Voina

Problema organizării muncii într-o unitate este multilaterală și cu aspecte variate ; în prezentul referat vom încerca să cuprindem cîteva aspecte.

Dintre măsurile organizatorice, asigurarea mecanismului de informare reprezintă un prețios ajutor în munca noastră.

Informarea poate fi tehnico-profesională și administrativ-organizatorică și se realizează în colectivul nostru astfel :

1. Prin ședințe săptămînale de ture, pentru informarea tehnico-profesională, cînd se prelucrează în mod concis, sistematic, problemele ridicate de aspectele tehnicității.

2. Prin circulare interne se informează întreg colectivul de măsurile organizatorice și administrative.

3. Prin caietul de aprovizionare folosit de noi se asigură informarea asupra fluctuației specialităților și totodată o aprovizionare completă și bine orientată a sectorului de difuzarea medicamentelor condiționate.

Caietul de aprovizionare cuprinde înscrisă toată gama de produse care se eliberează în oficină de la specialități pînă la ultimul pachețel preambalat și servește la aprovizionarea cu medicamente a oficinei din depozitul unității.

Produsele sînt înscrise în ordinea exactă a așezării lor la locul de difuzare pe grupe de plan alfabetic. Modelul este dat în tabelul I.

Tabelul I

O filă din caietul de aprovizionare

Nr. crt.	Denumirea	U/M	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Acalor	tub.	⊕	—	—	—	⊕	—	—	—
2	Algocalmin	,,	+	+	+	+	⊕	—	—	⊕
3	Anafilin	,,	—	—	—	—	—	—	+	+
4	Alindor	,,	—	—	⊕	—	—	—	⊕	—
5	Bergonal	,,	+	+	+	+	+	+	+	+
6	Bromoval	,,	—	—	⊕	—	—	⊕	—	⊕
7	Carbocif	,,	—	—	—	—	—	—	+	—
8	Cavit 9	cut.	⊕	—	—	⊕	—	—	—	+
9	Cicloral	fl.	+	+	+	+	+	+	+	+
10	Coletrast	,,	—	—	—	—	—	—	—	—

Numerotarea de la 1 pînă la 8 din tabel reprezintă ziua din luna respectivă cînd se face aprovizionarea.

Caietul se completează dimineața, la începutul activității, de către asistentul însărcinat cu aprovizionarea, care verifică sortiment cu sortiment terenul.
Medicamentele care sînt în cantitate mică sau lipsesc se notează în caiet cu +, cele care sînt în cantitate suficientă pentru a asigura deservirea pe toată ziua se notează cu — (minus).
După verificare se merge în depozit, unde se colectează toate sortimentele cu + (plus).
Cele existente se încercuiesc, cele care formează gol complet rămîn neîncercuite. În acest fel, trecînd în revistă caietul, se cunoaște situația aprovizionării.
Atît în depozit, cît și în oficină, fiecare sortiment își are locul său marcat. Lipsa unuia creează un gol spațial, care nu se ocupă cu alt sortiment. Prin acest sistem, absența unui medicament de la locul respectiv este certă, fără posibilitatea de a fi așezat în altă parte.
Față de sistemul anterior de aprovizionare, care prevedea completarea unui caiet de lipsuri și apoi întocmirea unor liste cu produsele ce trebuiau aduse din depozit, avantajul caietului este evident.
Prin acest procedeu se realizează :
— o informare precisă asupra golurilor ;
— o judicioasă aprovizionare a locului de muncă, deoarece analiza caietului scoate în evidență frecvența de solicitare a unui produs ;
— operativitate, prin excluderea întocmirii listei de lipsuri fiind suficient (un plus sau un minus) ;
— ajutor în întocmirea stocului normat și în planificare, deoarece prin analiza caietului se evidențiază sortimentele care au lipsit, subliniindu-se perioadele de gol în cursul anului, fapt ce ajută la fixarea consumului mediu lunar.
— poate fi întocmit și de cadrele medii (asistenți), ceea ce constituie o descongestionare a muncii farmacistului ;
— controlul asupra conștiinciozității muncii efectuate se execută cu foarte mare ușurință.

★

Altă preocupare a colectivului nostru a fost asigurarea la receptură a condițiilor de asepsie pentru formele farmaceutice care necesită acest lucru.
În afară de soluțiile injectabile aplicăm în unitatea noastră măsuri speciale la prepararea colirelor, formulelor cu antibiotice, cu hidrocortizon etc.
Făcînd o statistică asupra frecvenței acestor forme, constatăm că ele sînt în continuă creștere.
În anul 1962, din totalul rețetelor executate, aceste forme reprezentau 8% ; în anul 1963, procentul a crescut la 12, iar în anul 1964, analizîndu-se o perioadă corespunzătoare anilor precedenți, procentul este de 17.
Prin măsurile organizatorice luate i s-au asigurat recepturistului următoarele condiții de lucru în timpul preparării rețetelor :
— asepsie ;
— excipienți sterili ;
— veselă sterilă ;
— ambalaje sterile.
Posibilitățile de aplicare a sterilizării au crescut foarte mult, prin dotarea unității cu etuvă electrică, fapt ce a permis extinderea sterilizării asupra excipienților grași, precum și a altor substanțe care necesită temperaturi înalte și uscate la sterilizare.

Tot la receptură, în vederea creării unor condiţii de lucru îmbunătăţite şi pentru sporirea randamentului s-a experimentat metoda de lucru prin defalcarea formelor farmaceutice în lichide şi solide.

Avantajele acestei metode sînt evident pozitive, deoarece se creează condiţii mult îmbunătăţite receptoristului.

Munca devine odihnitoare, prin evitarea deplasărilor, sporind în acelaşi timp randamentul.

În urma experimentării acestei metode s-a remarcat necesitatea existenţei a două recepturi de rezervă, pentru ca executarea prescripţiilor cu formule diferite să fie făcută de acelaşi farmacist.

★

În vederea simplificării evidenţei elaborărilor, şi a înlăturării înregistrărilor repetate ale diferenţelor valorice, în colectivul farmaciei nr. 1 Ploieşti se foloseşte următoarea metodă de lucru :

Toate produsele care se elaborează sînt trecute într-un registru. În partida deschisă unei elaborări se trece formula de preparare şi diferenţa valorică. Atunci cînd se elaborează un produs în registru se trec data, cantitatea şi semnătura celui care a preparat.

Modelul acceptat de M.S.P.S ca inovaţie este dat în tabelul II.

Tabelul II

Alcool camforat

Formula

Alcool	700 g
Camforă	100 g
Apă	200 g
	1 000 g

Diferenţă per kg 2,40 lei

Data	Nr. elab.	Data operării în sit. A. 8.	Cantitatea preparată	Semnătura
6.VI.1964	1		3 000	
10.VI.1964	2		2 000	
15.VI.1964	3		3 000	
25.VI.1964	4	30.VI.1964	3 000	
2.VII.1964	1		3 000	
5.VII.1964	2		3 000	
10.VII.1964	3		6 000	
20.VII.1964	4		3 000	
30.VII.1964	5	31.VII.1964	2 000	

De exemplu, în cursul lunii iunie s-a elaborat de 4 ori spirt camforat ; ar fi fost deci nevoie să se înscrie de 4 ori aceeaşi formulă în carnetul de elaborări. După acest sistem, în formularul A.8, înscrierea se face o singură dată după ce s-a totalizat cantitatea pregătită în cursul unei luni.

Prin această metodă sînt evitate operaţiile de înregistrare repetate, deci se realizează o economie de timp, pe lîngă faptul că există în permanenţă posibilitatea verificării consumului unui produs galenic pe o perioadă determinată.

Se reduce, de asemenea, numărul fişelor de evidenţa produselor galenice.

Articol intrat în redacţie la 20.I.1965.

Indicele de clasificare : 614.27

DIN SUMARE STRĂINE

ACTA FACULTATIS PHARMACEUTICAE BOHEMOSLOMENICAE

Tom IV 1964

din sumar :

Melanie Telkova — Modificări în structura anatomică la *Papaver somniferum* L. în procesul de ontogeneză.

Miroslav Penka, Jirinka Kocabova, Blanka Bittnarova — Modificări în conținutul de ulei esențial în *Lavandula spica* L.

Se arată importanța irigației asupra formării și acumulării uleiului esențial și a calității acestuia. S-a urmărit conținutul de ulei în tulpină și în flori și s-a precizat timpul de recoltare.

Karel Rada — Influența activității enzimatice asupra compoziției glicosizilor cardiaci din foile de *Digitalis purpurea* L.

Se arată influența enzimelor asupra stabilității glicosizilor din digitala.

Juraj Kratsmar, Aloiz Pivola — Complecși chelați ai beriliului. Reacțiile complexului hexa-cis-propionat-M-oxotetraberiliu cu acidul monocloracetic și acidul benzoic.

Milan Struhar — Contribuții la stabilitatea soluțiilor apoase de benzoat de atropină. S-a cercetat pH, temperatura și timpul de încălzire, în legătură cu stabilitatea soluțiilor de sulfat de atropină aplicînd cromatografia pe hîrtie și determinînd atropina nemodificată prin fotometrie.

Jan Solich, Milada Samkova — Problema determinării necesităților de personal farmaceutic.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 6, anul 1965

Circulația produselor toxice la sfîrșitul secolului al XVIII-lea și prima jumătate a secolului al XIX-lea în Țara Românească

E. Gheorghiu, Ana Rozenblat, Filofteea Mihai

Dispersarea și comercializarea produselor toxice reprezintă o veche preocupare a organelor sanitare din Țara Românească.

Prin hrisovul din 20 noiembrie 1780, Alexandru Ipsilanti, Domnitorul Țării Românești încearcă să reglementeze comerțul cu produse medicamentoase, punînd spițeriile sub controlul arhiiatrosului.

Dacă pentru spițerii, problema dispensării produselor medicamentoase este oarecum reglementată prin dispozițiile hrisovului mai sus-amintit, totuși, comercializarea de substanțe cu folosință terapeutică, precum și a diferitelor substanțe toxice continua să se facă de către băcani, negustori, angrosiști cu vază etc., care le vindeau fie spițerilor, fie direct bolnavilor sau oricărei alte persoane care le-ar fi solicitat.

O tentativă de otrăvire cu șoricioaică procurată din comerț de niște elevi de la Sf. Sava dezvăluie această stare de lucruri. Alarmat de această întîmplare, Domnitorul Nicolae Caragea poruncește în 1782 Spătarului „că afară de spițeri și de anumiți negustori, oameni de încredere, nimeni altul să nu aibă voie a vinde dohtorii“ (1).

Aceste măsuri n-au fost respectate, ceea ce l-a obligat pe Alexandru Moruzi să dea în 1794 și apoi în 1796 noi porunci către Spătar și Agie pentru supravegherea comerțului clandestin cu substanțe toxice.

Cu toate acestea încercările făcute pentru reglementarea comerțului cu droguri nu au dat rezultate pozitive. În 1805, Constantin Ipsilanti dă poruncă ca „oricîte săricică și șoricioaică se va găsi la vericine din negustori și mămulari ce se află în acel județ, pe toată să o pecetluiți și să-i opriți a nu mai vinde nici de cum“ (1).

În 1819, Alexandru Șuțu primește o comisie de medici pentru alcătuirea unui nizam (regulament), în scopul orînduirii comerțului spițeresc. După aprobare, acest regulament este pus în practică ; la 28 decembrie 1819 se dau porunci agiei să oprească comerțul toxicilor care se întrebuințează în industrie, vînzarea unor asemenea produse urmînd a se face numai de anumiți spițeri cu învoirea arhiiatrosului (1).

Groaznica epidemie de ciumă de la sfîrșitul deceniului al 2-lea al secolului al XIX-lea a răsturnat toate orînduirile de pînă atunci ale comerțului spițeresc.

Aceasta era situaţia în 1830, cînd Kisseleff numeşte o comisie specială care să studieze organizarea sanitară a Capitalei.

Această comisie a întocmit un regulament al oraşului Bucureşti, în care printre altele se reglementează şi desfăşurarea comerţului spiţeresc, prin îngrădiri a căror încălcare duceau la sancţiuni destul de grele, la amenzi sau la închiderea spiţeriilor.

Eliberarea produselor toxice prin farmacii face obiectul preocupării şi dispoziţiilor regulamentului spiţeresc din 1837.

La articolul 12 al acestui regulament se arată că este cu totul proprit a slobozi arsenicul, sublimatul sau alte materiale, pentru acestea spiţerii vor fi datori „a ţine un registru şnuruit de către poliţie, în care cumpărătorii vor însemna numai decît numele lor, profesia, locuinţa, anul, luna, ziua, cîtăţimea şi trebuinţa pentru care au luat asemenea otrăvuri, cît pentru cei ce nu ştiu să scrie dar sînt cunoscuţi de către spiţeri, pentru unii ca aceea spiţerul este volnic a însemna însuşi cele de mai sus arătate" (2).

Cum se practica şi care erau consecinţele comerţului cu produse toxice exercitat de către persoane străine de profesiunea de farmacist? Un răspuns la această întrebare şi o imagine a situaţiei o prezintă documentul nr. 732 din martie 1836, emis de către Comitetul Carantinelor Despărţirea a 2-a, care ne informează că pentru „a se îndestula cinstita mare dvornicie despre neorînduirile ce se urmează în judeţe de către unii, alţii care se preumblă cu într'alte lucruri de vînzare şi cu otrăvuri pricinuitoare de moarte, Comitetul cu cinste înfăţişează pe lîngă aceasta copie dupe raportul dohtorului okrugului al 2-lea cu no. 14 şi plecat o roagă, binevoind a slobozi poruncile sale către D. D. otcîrmuitori să străşnicească cît se va putea mai bine proprirea unor asemenea vînzători ce aduc vătămare lăcuitorilor iar de urmarea ce va face va cinsti şi pe Comitet care pune spre ştiinţă" (3).

În raportul său înregistrat sub „no. 14 din 22 genuarie anul 1836", doctorul okrugului al 2-lea arată că mergînd în judeţul Romanaţi şi abătîndu-se la paharnicul Constantin Lazariu din satul Olari, acesta îl informează că în toamna anului precedent, în satul său şi într-un alt sat vecin, au murit înghiţind săricică 2 persoane. Raportul arată mai departe că cele 2 persoane otrăvite cu săricică au procurat toxicul de la „un mămular ce umblă cu cutie în spinare vînzînd cercei". Mai departe se arată că deşi dupe poruncile slobozite de stăpînire urma a se propi cu totul vînzarea unor asemenea materialuri vătămătoare", se constată, spune mai departe referatul, că totuşi prin oraşe, tîrguri se continuă încă „vînzarea unor asemenea otrăvitoare dohtorii vătămătoare". În încheierea raportului său, doctorul recomandă cinstitului Comitet să facă „cuvenita punere la cale", spre desăvîrşita stîrpire a acelui vătămător rău" (3).

Primind sesizarea Comitetul carantinelor, Marea Vornicie se grăbeşte să ia măsurile pe care le consideră mai potrivite pentru „proprirea vînzării materialurilor ce aduc vătămare sănătăţii lăcuitorilor".

La 2 martie 1836 Marea Vornicie dă porunci „către ocîrmuirile judeţelor pentru străjuirea cît se va putea mai bine şi proprirea acestui comerţ dăunător sănătăţii publice" (3).

Referindu-se la raportul sus-amintit al doctorului din okrugul al 2-lea şi la întîmplările nenorocite din satul Olari, Marea Vornicie reaminteşte ocîrmuitorilor judeţelor că „deşi s-au scris şi mai înainte să fie cu grijă şi luare aminte pentru proprirea vînzării unor asemenea materialuri otrăvitoare, acestea nu s-au respectat. Şi acum se porunceşte subocîrmuitorilor plăşilor să străjiască proprirea unor asemenea vînzări ce aduc vătămare sănătăţii lăcuitorilor căci

de se v-a întîmpla și pe vremea viitoare vre-o netrebnicie toate învinovățirea va privi asupra acelui ocîrmuitor, iar acum de primirea acestei și întocmai urmare să să răportuiască" (3).

Porunca este trimisă ocîrmuitorilor din cele 18 județe ale țării, care se grăbesc să răspundă de luare la cunoștință.

O problemă practic nerezolvată în prima jumătate a secolului al XIX-lea rămîne aceea a comercializării substanțelor toxice și drogurilor de către băcani materialiști, toptangii etc.

★

Proiectul pentru așezămîntul unei „pravili mediținale polițienești în pricina materialiștilor, droghiștilor, băcanilor, șarlatanilor" care vînd produse toxice, prezentată Comisiei dohtoricești în anul 1841 la București și identificată sub formă de ciornă, ilustrează în parte preocupările spițerilor în această problemă (4).

Iată pe scurt se cuprindeau cele 5 puncte ale proiectului pravilei :

1. Subliniază necesitatea ca materialiștii, băcanii și toptangii să vîndă „obiecturile curate dohtoricești numai spițerilor și doctorilor din județe și cei care se vor dovedi a urma împotriva acestei porunci are să se dojenească cu ștraf de bani".

2. Băcanii mai mici, precum și precupeții provinciali au voie a ține și a vinde materiale care „afara de a intra în dohtorii se întrebuințează și la diverse meșteșuguri, dar numai în cîtățimea hotărîtă la persoane de care se pot încredința că întrebuințează acelea articole la meseria sa. Și de a se putea păzi această poruncă cu exactitate ar trebui ca să întărească prin poliție numiților registrul materialicesc". Mai departe precizează că cei care vor călca aceste porunci se vor pedepsi cu confiscarea mărfii și se vor „dojeni" după gravitatea greșelii.

3. Se arată că materialele privind hrana, obiectele de lux, parfumul sînt „slobode a se vinde de oricine".

4. Arată că trebuie „să fie cu totul proprit băcanilor a ține ori a vinde vre-un fel de otravă și nici materialiștii să nu aibe voie a vinde asemenea articole decît numai persoanelor cunoscute și atunci cu un document prin înscris sau cu un înscris al cinstitei poliții sau comisiei locale".

5. Arată că „toate dohtoriile tainice care se vinde de către negustorii străini publicului cu prețuri însemnate sînt fără deosebire cu totul proprite și la vre-o împotrivă urmare se va pedepsi după glăsuirea punctelor 1 și 2.

Și fiindcă aceste puncte „cu oarecare modificări potrivite țărilor lor sînt prescrise din pravilele sănătății altor țări, nădăjduim", spune mai departe documentul că „pentru întîmpinarea abuzurilor vătămătoare obștei înalta stăpînire va binevoi a le supune cuvenita cercetare" (4).

Această „rea practică" atingătoare de orînduirea sănătății rămîne mai departe o problemă nerezolvată.

Negustorii continuă însă să vîndă substanțele otrăvitoare ca și mai înainte, fapt care dă naștere unor repetate proteste ale Gremiului spițeresc, așa cum rezultă din cîteva documente aparținînd perioadei 1840—1850.

Adresîndu-se „cinstitei dohtoricești Comisii" într-o scrisoare datată aproximativ prin anul 1846, prezidenția Gremiului spițeresc prezintă o analiză critică asupra modului în care se desfășura la vremea respectivă comerțul produselor toxice.

După ce arată că prin articolul 12, 14 şi 15 ale legiuirilor spiţăreşti din anul 1837 „straşnică îndatorire se pune asupra-le a priveghea ca materialurile otrăvitoare să le ţie în straşnică pază şi să nu le vîndă fără reţetă" se pune în mod firesc întrebarea, cum se poate totuşi că băcanii şi materialiştii sînt slobozi să vîndă „materialuri ce se întrebuinţează la doctorii şi otrăvuri", fără a fi controlaţi de cineva „pricinuind cu aceasta publicului ori vătămare din neştiinţa chipului întrebuinţărilor sau proasta calitate a acelor materiale" (4). Documentul se încheie în felul următor : „Sub iscăliţie o datorie sfîntă îndeplinind prin-acest pentru folosul obştesc sîntem încredinţaţi că cinstita comisie doctoricească va grăbi a pune în lucrare măsurile cuvenite pentru încetarea cu desăvîrşire a acestor neorîndueli încît să poată înţelege în faptă materialiştii şi băcanii că nu mai sînt slobozi a vinde asemenea lucruri" (4).

Tot în aceeaşi perioadă găsind documentul nr. 336 din 8 februarie 1847, adresat Gremiului spiţeresc de către comitetul carantinelor, prin care acesta cere să i se arate ce anume „materialuri pot fi slobozi materialiştii şi băcanii a vinde, precum şi ce ştraf se cuvine a li se hotărî cînd ei ar îndrăzni să urmeze împotriva acestor dispoziţii". Pentru aceasta, conducerea Gremiului este invitată la casa domnului protomedic, pentru a se chibzui cele de cuvinţă în „această împrejurare". Semnează : N. Gusi (4).

Nu ştim ce hotărîri s-au luat cu această ocazie, dar în cîteva ciorne intitulate „Bokans" şi scrise în limbile latină şi romînă sînt menţionate medicamentele propuse pentru a fi interzise la vînzare băcanilor. Această listă cuprinde 57 de produse, dintre care menţionăm : *acidum arsenicosum* — săricica ; *acidum nitricum* — apa tare ; *acidum sulfuricum conc.* — unt de vitriol ; *antimonii crudi* — iarba acului ; *balsamum copaivun* — balsam de copai ; *camphora* — camfor ; *cinabris artefacta* — Kinovar ; *Ceruza veneta* — stubeţ ; *teriaca* — teriac ; *hydrargyrum* — argint viu ; pilulele Morizon — hapuri Morizon ; *chininum sulfuricum* — sare de China ; *tinctura Le roi* — leroa ; *unguentum album* — alifie de stubez ; *unguentum mercuriale* — alifie de păduchi ; *unguentum piacentin* — alifie de sfrînţie roş ; etc. (4).

Tot sub formă de ciornă găsim şi o listă a medicamentelor propuse a fi interzise angrosiştilor de materiale să le vîndă altor persoane decît farmaciştilor, medicilor de ţară şi veterinarilor. Această listă cuprinde în total 161 de produse.

În ciuda insistenţelor făcute de conducerea Gremiului spiţeresc şi a interesului manifestat de autoritatea sanitară pentru remedierea acestei situaţii, documentele ne arată că practic problema circulaţiei produselor toxice rămîne încă nerezolvată la sfîrşitul primei jumătăţi a secolului al XIX-lea şi chiar mulţi ani după aceea.

Problema îngrădirii acestei primejdioase practici comerciale a făcut obiectul preocupării organelor sanitare şi în deceniul care a urmat (5).

Conştienţi de gravitatea pe care o prezenta această stare de lucruri pentru sănătatea publică, cît şi din interese profesionale, spiţerii sesizează în repetate rînduri autorităţile sanitare şi de stat asupra acestor probleme, prin conducerea Gremiului spiţeresc. Importanţa acestei prime asociaţii profesionale farmaceutice se subliniază şi în această ocazie, căci numai după constituirea Gremiului spiţerii au început să se afirme în viaţa sanitară a ţării.

Aşa cum rezultă din documente, ei vin cu propuneri, sînt bine documentaţi asupra modului de organizare a problemei respective în alte ţări civilizate şi se afirmă ca persoane cunoscătoare în problemele de sănătate publică din sectorul respectiv.

BIBLIOGRAFIE

Izvoare edite

1. DR. P. SAMARIAN — Medicina și farmacia în trecutul romînesc, București, 1938.
6. DAN BERINDEI — Orașul București, reședință și capitală a Țării Romînești, Ed. științifică, București, 1963.

Publicații oficiale

2. Buletin gazetă ofițială 1837, nr. 17.

Izvoare inedite

3. Arhivele Statului — MAI — Fond Marea Vornicie Dosar 694/1836.
5. Arhivele Statului — MAI — Fond Sanitar Dosar 35/1860.
7. Arhivele Statului — MAI — Fond Vornicia din lăuntru Dosar 280/1836
4. Acad. R.P.R. Pach DCXLVII
8. GHEORGHIU EMIL — Analiza toxicologică în prima jumătate a secolului al XIX-lea.
   Lucrare în manuscris la Soc. de Istoria Medicinei pentru publicare.

Articol intrat în redacție la 18.VII.1964.

Indicele de clasificare : 915.9(09)

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂŢII DE FARMACIE

FILIALA BRAŞOV

SUBFILIALA BRAŞOV

15.I.1964

1. Farm. dr. C. Crişan : „Dare de seamă asupra activităţii secţiei pe 1963".
2. Farm. Victoria Dobre : „Consideraţii teoretice şi practice la calitatea unor preparate galenice şi magistrale".
3. Farm. C. Andreescu : „Consideraţii teoretice şi practice la îmbunătăţirea calităţii siropurilor medicamentoase".

12.II.1964

1. Farm. A. Olteanu : „Probleme mai importante de tehnică şi organizare farmaceutică, ridicate la Conferinţa naţională de farmacie".
2. Farm. C. Crişan, farm. Elena Crişan : „Preocupări fitoterapeutice ale cercetătorilor noştri".

11.III.1964

1. Farm. Cecilia Mihăilescu : „Cortizonul şi derivaţii săi".
2. Farm. G. Stappler : „Alcoolismul ca boală socială şi combaterea lui".

8.IV.1964

1. Farm. Eleonora Niţulescu : „Tutunul şi acţiunea lui asupra organismului".
2. Farm. Elena Stoia : Epilepsia la copii şi tratamentul ei".
3. Farm. A. Olteanu : „Probleme de deontologie farmaceutică".

13.V.1964

1. Farm. Esca Doina : „Reacţii de diazotare şi cuplare. Posibilităţi de aplicare la dozarea unor medicamente".
2. Farm. C. Drugescu : „Complexonii în farmacie".

20.V.1964

1. Prof. C. Velluda (Cluj) : „Alergia medicamentoasă".

10.VI.1964

1. Farm. Elena Andrian : „Diuretice noi".
2. Farm. Alexandrina Andriosatos : „Medicamente cu acţiune prelungită".

23.IX.1964.

1. Farm. Iulia Pandrea : „Unguente cu antibiotice".
2. Farm. St. Csutak (Sf. Gheorghe) : „Observaţii în legătură cu sterilizarea la rece. Aplicaţii în Farmacia nr. 113, Sf. Gheorghe".

14.X.1964

1. Farm. Corina Wachsmann : „Medicaţia specifică în boala reumatismală".
2. Farm. Maria Dîmboiu : „Răşini sintetice schimbătoare de ioni".

11.XI.1964

1. Farm. Lucia Stroia, dr. L. Stroia : „Medicaţia psihotropă actuală".
2. Farm. Elena Stoia : „Scurtă expunere despre obezitate şi tratamentul ei".

17.XII.1964

1. Farm. Silvia Ştefănescu : „Noi detergenţi în farmacie".
2. Farm. A. Bunescu : „Elemente noi aduse de F. R. VIII, care impun unele măsuri organizatorice în farmacie".
3. Farm. M. Russu : „Scurtă prezentare a Consfătuirii de farmacie a Regiunii Ploieşti".

23.XII.1964

1. Prof. Ionescu Stoian : „Principii noi în prepararea medicamentelor, oglindite în F.R.VIII".

SUBFILIALA SIBIU

18.II.1964

1. Farm. O. Maior : „Conferinţa naţională de farmacie".
2. Farm. A. Röhrich : „Rezolvarea unor prescripţii magistrale întîlnite în farmacie".
3. Farm. Lucia Rusu : „Noi baze de unguente".

31.III.1964

1. Farm. Alice Stoianovici : „Curarizante naturale şi de sinteză".
2. Farm. I. Roth : „Iohan Cristian Wiegleb, farmacist progresist, luptător înfocat contra alchimiei şi a altor concepţii eronate".

18.III.1964

1. Farm. Alice Stoianovici : „Factorii care influenţează echilibrul electrolitic în organism".
2. Farm. A. Rohrich : „Rezolvarea unor prescripţii magistrale întîlnite în farmacie".

20.X.1964

1. Farm. O. Maior, farm. D. Manta : „Derivaţi eterici ai glicocolului utilizaţi ca agenţi tensioactivi".
2. Farm. Olga Jiţeanu : „Utilizarea emeticului ca tratament nou în trichineloză".

29.XII.1964

1. Farm. Georgeta Schitea : „Precauţii în utilizarea antibioticelor".
2. Farm. I. Roth : „Primele farmacii din Sibiu şi legăturile lor profesionale şi comerciale cu provinciile şi ţările învecinate".

SUBFILIALA MEDIAŞ (CERCUL DE FARMACIE)

1. Farm. Maria Căpuşan : „Produse de origine vegetală cu acţiune laxativă şi purgativă".
2. Farm. I. Panţuroiu : „Dare de seamă asupra Conferinţei naţionale de farmacie".
3. Farm. A. Mässler : „Plantele medicinale spontane din jurul Mediaşului".
4. Farm. O. Kremmer : „Barbituricele. Aspecte farmacologice".
5. Farm. K. Schmidts : „Vitamina B_{12}".

SUBFILIALA SIGHIŞOARA (CERCUL DE FARMACIE)

24.I.1964

Farm. Lucreţia Spîrlea : „Scurt istoric al farmaciilor din Sighişoara".

28.II.1964

Farm. W. Weber : „Medicamente cu structură steroidă"

25.III.1964

Farm. D. Totescu : „Medicamente hipnotice și sedative".

27.V.1964

Farm. E. Medrea : „Medicamente cardiotonice"

26.VI.1964

Farm. I. Sasu : „Medicamente antihemoragice"

14.VII.1965

1. Farm. A. Martin : „Absorbția medicamentelor în organism".
2. Farm. Lucreția Spîrlea : „Probleme de deontologie farmaceutică"

29.VIII.1964

1. Farm. A. Ațeleanu : „Intoxicațiile cu medicamente".
2. Farm. D. Bock : „Legătura dintre acumularea digitalei și nivelul potasiului la bolnavii vîrstnici".

23.IX.1964

Farm. M. Martin : „Medicamente hipotensive".

30.X.1964

Farm. E. Medrea : „Colire".

18.XI.1964

Farm. L. Spîrlea : „Realizări în domeniul medicamentelor romînești".

SUBFILIALA FĂGĂRAȘ (CERCUL DE FARMACIE)

1. Farm. Cecilia Gîgu : „Propizinul".
2. Farm. Olga Oanță : „Vitamina F".
3. Farm. A. Călinescu : „Hidrocortizonul în tratamentul reumatismului".
4. Farm. I. Ploscă : „Pulveri medicamentoase"
5. Farm. I. Timofte : „Medicamente coagulante".
6. Farm. Lucia Fleșeriu : „Vitamina B_{12}".

SUBFILIALA SF. GHEORGHE (CERCUL DE FARMACIE)

20.II.1964

Farm. V. Antonescu : „Unguente oftalmice și colire cu cloramfenicol".

20.III.1964

Farm. S. Szabo : „Antibioticele în receptură".

20.IV.1964

Farm. Edith Dozsa : „Despre planta Rauwolfia și alcaloizii ei".

20.V.1964

Farm. Ella Soos : „Acțiunea terapeutică a glicozizilor din digitală și întrebuințarea preparatelor digitalice".

20.X.1964

Farm. Lucia Șerban : „Incompatibilități în preparatele solide".
Farm. Edith Dozsa: „Conservarea medicamentelor — acțiunea umidității asupra calității medicamentelor".

24.XI.1964

Farm. L. Nagy : „Farmacologia medicamentelor noi întrebuințate în anestezie".
Farm. A. Szyno : „Probleme actuale la receptură".

FILIALA BUCUREŞTI

I. Şedinţe plenare

1. *Şedinţa din 23.III.1964*

— C. Popescu, N. Macsimescu, Lucia Alexiu: „Etică şi deontologie farmaceutică".

— P. Ionescu-Stoian, Victoria Florea, D. Bonciocat, S. Arizan: „Contribuţii la studiul tabletelor cu acţiune prelungită".

— C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Raisa Motocescu, Dumitra Zubcov, Cornelia Fica, Nadia Pîslăraşu, Marieta Beaca, Gh. Mărăşoiu: „Contribuţii la studiul unguentelor de protecţie hidrofile".

2. *Şedinţa din 30.IV.1964*

— P. Ionescu-Stoian: „Din activitatea Institutului C.S.M.C.F.".

— C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, S. Coroianu, V. Mangiulea, P. Bărbulescu, D. Monciu: „Contribuţii la studiul unor preparate de contrast hidrosolubile vîscoase pentru bronhografie".

3. *Şedinţa din 16.IX.1964*

— E. Savopol, Iosefina Marinescu, Florica Mihăilescu, Verona Ionică, Natalia Vitec, C. Iliescu: „Contribuţii la studiul conservării tincturilor".

— C. Apreotesei: „Importanţa hidroelectroliţilor în organism şi metabolismul lor"

— N. Macsimescu: „Preparate perfuzabile cu electroliţi şi terapia lor".

4. *Şedinţa din 21.XII.1964*

— I. Gudju: „A 4-a stare a materiei plasma"

— Toma Cristiana: „Consideraţii asupra stabilităţii antibioticelor în formele farmaceutice".

II. Cercul ştiinţific al I.C.S.M.C.F.

1. *Şedinţa din 26.III.1964*

— M. Retezeanu, E. Tarpo: „Date în legătură cu identificarea plantelor medicinale din flora spontană a Raionului Fălticeni".

— I. Marinescu, E. Savopol, V. Ionică: „Contribuţii la studiul condiţiilor de calitate a supozitoarelor. Nota I. Determinarea omogenităţii, a timpului de deformare şi de topire totală la 37°".

— E. Savopol, I. Marinescu, I. Visarion: „Contribuţii la studiul condiţiilor de calitate ale supozitoarelor. Nota II. — Rezistenţa la deformare a supozitoarelor".

2. *Şedinţa din 9.VII.1964*

— P. Ionescu-Stoian, V. Florea, E. Aiteanu, M. Medianu, N. Bonciocat, C. Bogdan: „Comprimate cu acţiune prelungită, cu antibiotice".

— Z. Fîrşirotu, D. Niculescu: „Contribuţii la studiul mobilierului farmaceutic".

— L. Chiosa, T. Florea, V. Niculescu: „Cercetări privind mecanismul de acţiune a acidului aminocapronic".

— S. Dumitrescu, G. Walter: „Asupra administrării intraarticulare de fenilbutazina".

— L. Chiosa, A. Bottesch, V. Nicolescu, M. Vultureanu, V. Bandi: „Acţiunea argininei şi N-acetil-L-glutamatului de sodiu asupra tabloului aminoacizilor liberi cerebrali determinat de asfixie".

3. *Şedinţa din 18.IX.1964*

— E. Savopol, F. Mihăilescu: „Observaţii în legătură cu unguentul simplu, propuneri pentru monografia din F.R.VIII".

— L. Murea, H. Beral, E. Cuciureanu, M. Madgearu: „Contribuţii la dozarea metoxi-3-(dimetilamino-3-metil-2-propil) 10 fenotiazin (Nozinan) din forme farmaceutice".

— Dr. Gr. Constantinescu, M. Retezeanu, R. Oţeleanu, M. Constantinescu : „Metodă fitobiologică pentru testat activitatea citostatică a ciclofosfamidei".

— L. Chiosa, A. Botesch, M. Vultureanu, V. Robu : „Acţiunea unui inhibitor de decarboxilare (semicarbazidă) asupra amino- şi cetoacizilor cerebrali şi sanguini la şobolanul normal şi în asfixie".

— V. Florea, A. Moldovan : „Contribuţii la dozarea produsului Cloramfenicol drajeuri".

4. *Şedinţa din 1.X.1964*

— V. Florea, M. Medianu : „Contribuţii la ameliorarea metodelor de control pentru benzatin-penicilin (Moldamin)".

— M. Retezeanu, R. Oţeleanu : „Date în legătură cu acţiunea hidrazidei ac. (4-O-tolil-1,2,4-triazol-3-il)-mercaptoacetic".

— L. Chiosa, A. Manolescu : „Cercetări privind acţiunea acizilor adenozinfosforici asupra efectelor locale şi generale ale Dextranului".

— A. Popa, V. Popa, M. Tomescu : „Cercetări asupra mecanismului de acţiune a ocitocicelor. I. Asupra antagonismului ganglioplegice — hormon ocitocic retrohipofizar".

5. *Şedinţa din 23.X.1964*

— I. Ionescu-Solomon, D. Popescu : „Contribuţii la metodologia de control cantitativ pentru 6-aminopurina din comprimatele Leuco-4".

— E. Tarpo, M. Gheorghiu, O. Contz : „Contribuţii la studiul furanocumarinelor din fructele de *Ammi majus*".

— H. Beral, V. Stoicescu, C. Ivan : „Dozarea clorhidratului de N-metil-3-benzil-4-hidroxi-4-"/fenilpiperidina şi a clorhidratului de procain din produsul injectabil A.L.U.".

— I. Ionescu-Solomon, M. Prodescu, V. Ignat : „Contribuţii la studiul dozării clorhidratului de metilfenidat din comprimatele Centedrin".

— M. Retezeanu, El. Tarpo : „Consideraţii asupra florei medicinale spontane din Raionul Tg. Neamţ".

6. *Şedinţa din 6.XI.1964*

— H. Beral, V. Stoicescu, C. Ivan : „Dozarea clorhidratului de N-metil-3-benzil-4-hidroxi-5-"/fenilpiperidină şi a clorhidratului de procaină din produsul injectabil A.L.U.".

— C. Russu, I. Cruceanu, M. Madgearu : „Dozarea polarografică a cloramfenicolului din unguente"

— H. Beral, M. Madgearu, E. Cuciureanu, L. Murea : „Determinarea amperometrică a nitro-varfarinei".

7. *Şedinţa din 27.XI.1964*

— P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, F. Mihăilescu, V. Ionică, N. Vitec, D. Şerbănescu : „Contribuţii la studiul interacţiunii excipienţilor cu substanţele medicamentoase. Nota I. Interacţiunea agenţilor neionici cu substanţele solubile".

— P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, S. Baliu, J. Marinescu, S. Boteanu : „Contribuţii la studiul interacţiunii excipienţilor cu substanţele medicamentoase. Nota II. Interacţiunea agenţilor neionici cu conservanţii".

— R. Zitti, M. Gheorghiu : „Flora medicinală spontană din Raionul C. Lung (Reg. Suceava)".

8. *Şedinţa din 15.XII.1964*

— Margareta Pavel, Marcela Gheorghiu, Elena Tarpo, O. Contz : „Contribuţii la studiul speciei *Ammi majus* L., aclimatizat în R.P.R.".

— L. Chiosa, S. Dumitrescu : „Cercetări asupra toleranţei locale a sulfatului de streptomicină".

— R. Zitti, Elena Ioachimescu, Silvia Gruia. G. Rusu : „Studiul florei medicinale spontane din Raionul Piatra Neamţ".

— A. I. Popa, Viorica Popa, Marilena Tomescu : „Mecanismul de acţiune al ocitocicelor.II. Cercetarea interrelaţiei hormon ocitocic pe uter de şobolancă *in vivo*". *in vivo*".

— O. Bojor, O. Contz : „Contribuţii la studiul plantelor medicinale din flora spontană a Raionului Petroşani".

— L. Chiosa, S. Dumitrescu, Georgeta Walter : „Influenţa succinatului, fumaratului şi mateatului asupra rezistenţei la asfixie".

9. *Şedinţa din 24.XII.1964*

— E. Ioachimescu, R. Zitti, E. Covalschi : „Contribuţii la studiul metodologiei de control a ceaiurilor medicinale (Nota II)".

— I. Calcandi, V. Calcandi, M. Pavel, D. Tudor : „Studiul glicoalcaloizilor din *Solanum lacimiatum, Solanum nigrum* şi *Solanum dulcamara*".

— L. Chiosa, N. Bonciocat, D. Hurduc, S. Murtaza : „Cercetări privind aspectele electrochimice determinate de compuşi fosforici macroergici. Influenţa asupra stratului dublu electric care apare la limita electrod-electrolit".

— L. Chiosa, A. Manolescu : „Cercetări asupra activităţii anticonvulsivante a doi derivaţi metilendiaminici comparativ cu produsul Primidon (Mysolin)".

10. *Şedinţa din 29.XII.1964*

— E. Savopol, V. Barcan, L. Smal : „Interacţiunea dintre agenţii neionici şi substanţele medicamentoase solubile. Nota III. — Acţiunea agenţilor neionici asupra pepsinei".

— F. Mihăilescu, E. Savopol : „Comportarea la sterilizare (120°C) a soluţiei injectabile de tiamină în prezenţa conservanţilor".

— F. Mihăilescu, E. Savopol, N. Vitec : „Comportarea la sterilizare (120°C) a soluţiei injecţiei de acid ascorbic în prezenţa conservanţilor".

— R. Vasiliev, S. Burnea, M. Mangu : „Dozarea nitritometrică în prezenţa indicatorilor interni ai unor esteri bazici ai acidului p-aminobenzoic (Pantezina, Tutocaina)".

— H. Beral, V. Gamentzy, I. Bucur : „Dozarea 5-clorbenzoxazolinonei din comprimatele de Paraflux".

— R. Vasiliev, V. Pazarina, E. Sişman, A. Cosmin : „Dozarea spectrofotometrică a vitaminelor B_1, B_2, B_6, PP şi a antipirinei din soluţia injectabilă de complex B".

III. **Cercul de referate şi lucrări al farmaciştilor practicieni** (reţea)

1. *Şedinţa din 27.I.1964*

— M. Lupaş : „Darea deseamă a activităţii cercului pe 1963".

— B. Marino, I. Stalberg, Alice Duta : „Determinarea concentraţiilor de glucoză prin măsurarea indicelui de refracţie"

— C. Ionescu, E. Stănescu, M. Bobincă, Elena Dincă : „Studiu asupra posibilităţii normării muncii în condiţiile numărului existent de cadre la Farmacia nr. 1 din Bucureşti".

2. *Şedinţa din 24.IV.1964*

— E. Puşcaru, G. Tirulescu : „Farmacochimia penicilinelor"

— Vl. Economu : „Solubilitatea aureociclinei şi cloramfenicolului în solvenţi organici".

3. *Şedinţa din 23.V.1964*

— Alexandrina Botea : „Excipienţi folosiţi la prepararea gelurilor".

— Elena Berbec : „Suspensii medicamentoase cu exemplificări şi rezolvări la Farmacia nr. 93".

4. *Şedinţa din 16.X.1964*

— Gh. Ciogolea : „Cea de-a 15 sesiune a Congresului francez de ştiinţe farmaceutice".

— D. Ştefănescu : „A 20-a adunare a Federaţiei internaţionale farmaceutice de la Amsterdam".

IV. Cercul ştiinţific al Facultăţii de farmacie

1. *Şedinţa din 27.III.1964*

— V. Zotta, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbăşoiu, Elena Grigorescu : „Studii asupra unor noi derivaţi de 2-metil-3-avilchinazol-4-ona".

— Gh. Borş, Irina Ionescu, N. Ioanid : „Cercetarea chimico-judiciară a glutetimidei".

2. *Şedinţa din 24.IV.1964*

— Gh. Borş, I. Drumăşescu, Irina Ionescu, N. Ioanid : „Contribuţii de ordin toxicologic şi chimico-judiciar asupra carbaxinului".

— E. Constantinescu, V. Baliţchi, S. Ciulei, Lia Sommer, M. Repta, S. Forstner : *„Pulicaria vulgaris* Gaertner, remediu în tratamentul papilomatozei".

3. *Şedinţa din 22.V.1964*

— Gh. Herman, A. Ionică, Felicia Ştefănescu, Doina Cosma, Cochiţa : „Studiu histochimic pentru cunoaşterea şi identificarea unor specii din genul *Hypericum* şi contribuţii la studiul oleului esenţial din *Hypericum perforatum"*.

— Gh. Niculescu, Em. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea : „Studiu comparativ al streptomicinei, dihidrostreptomicinei şi bis α-oxistreptomicilaminei, acţiunea pe musculatura netedă, cardiacă şi joncţiunea neuromusculară".

— Lia Sommer, Nadia Pîslăraşu, S. Popescu, C. Burlibaşa : „Studiu privind valorificarea unor specii ale genului *Artemisia* ca sursă de camazulenă. Nota IV. Studiu referitor la acţiunea camazulenei din pelin în afecţiuni de natură inflamatoare ale parodonţiului şi în complicaţiile postoperatorii".

4. *Şedinţa din 24.X.1964*

— I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, Gh. Borş, N. Ioanid : „Folosirea p-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru dozarea colorimetrică a fenolului în toxicologie".

— Lia Sommer, R. Gălăşanu Baltazar, S. Forstner : „Dinamica de acumulare a procamazulenelor în *Artemisia absinthium* (Nota V)".

— Al. Mavrodin, C. Detmetrescu, C. Chiriţă : „Cercetări în clasa arisulfonuretanilor ortosubstituiţi. Sinteza unor noi compuşi cu acţiune farmacodinamică".

— C. Demetrescu, C. Chiriţă, Al. Mavrodin : „Cercetări pentru sinteza unor noi uretani cu activitate citostatică. Noi compuşi cu acţiune citostatică şi parasimpaticolitică în clasa ariluretanilor o-aminoalchilaţi".

5. *Şedinţa din 14.XI.1964*

— Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, El. Lehene, V. Zotta : „Cercetări pentru sinteza unor noi uretani cu eventuală activitate citostatică (III). Uretani N-clordifenil-sulfon O-substituiţi cu radicali avînd peste patru atomi de carbon".

— C. Chiriţă, Cătălina Demetrescu, Irina Predescu, Al. Mavrodin : „Cercetări pentru sinteza unor noi uretani O-arilalchilaţi. Noi derivaţi cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ".

— N. Teodorescu, Cătălina Demetrescu : „Contribuţii la studiul analitic al unor noi hidrazide substituite, derivaţi ai acidului α-benzoilaminocinamic".

— D. Ştefănescu, S. Velea, Virginia Achimescu, Olga Gaspar : „Ultrasunetele cu frecvenţă de 800 kiloherţi, ca mijloc de sterilizare a unor medicamente injectabile".

V. Cercul ştiinţific al farmaciştilor M.F.A.

1. *Şedinţa din 21.II.1964*

— D. Iacomi, O. Macarie, O. Conicescu : „Contribuţii la studiul conservării soluţiilor farmaceutice".

2. *Şedinţa din 20.III.1964*

— M. Ionescu, N. Bruja, E. Iliescu : „Rolul farmaciştilor militari în ştiinţele nucleare".

— D. Iacomi, O. Macarie, O. Conicescu : „Potabilitatea apei în condiţii speciale".

— C. Apreotesei, Paula Vasiliad : „Hîrtie reactiv pentru determinarea albuminelor urinare".

3. *Ședința din 17.IV.1964*

— N. Cocuz, C. Apreotesei : „Aplicarea principiilor deontologiei farmaceutice în munca farmaciștilor din M.F.A.".

— E. Iliescu, M. Ionescu, N. Bruja : „Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos vegetativ".

— C. Apreotesei, O. Ștefănescu, Paula Vasiliad : „Un aparat de extracție lichid-lichid pentru analizele hormonale".

4. *Ședința din 26.VI.1964*

— D. Răducanu : „Efectul teratogen al unor medicamente".

— E. Coreni : „Modificările proteinelor plasmatice în boala de iradiație".

5. *Ședința din 2.X.1964*

— N. Cocuz, C. Oprescu, M. Ahciarlin : „Aspecte negative privind folosirea în terapeutică a unor medicamente".

— O. Macarie, D. Iacomi, O. Comicescu : „Cibernetica aplicată la studiul materiei vii".

6. *Ședința din 23.X.1964*

— C. Apreotesei : „Dinamica apei și electrolitelor în organism și importanța ei pentru practica farmaceutică".

— N. Macsimescu : „Preparate perfuzabile cu electroliți și terapia lor".

— D. Răducanu, N. Cocuz : „Terapia de inhibare a tusei cu noi medicamente românești : Trecid și Tusan".

DOCUMENTARE-TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

PARTICULE FINE ÎN PRACTICA FARMACEUTICĂ. ASPECTE CLINICE ŞI FARMACEUTICE, **K. A. Lees,** J. Pharm. Pharmacol., 1963, nr. 15, p. 431

În ultimii ani, cercetări tot mai numeroase se ocupă cu efectele legate de dimensiunea particulelor solide, pe de o parte, sub aspect tehnologic în diferite industrii, pe de altă parte, sub aspect clinic şi farmaceutic. Aceste cercetări arată că în prezent trebuie să se analizeze mai amănunţit acţiunea terapeutică a pulberilor fine şi să se stabilească noi criterii de control. Sub acest aspect se poate aminti că, în prezent, criteriul acceptat în general ca doză, respectiv de cantitate de medicament care se administrează, nu mai poate fi singurul factor pentru a asigura un efect farmacologic.

Importanţa unui grad de fineţe avansat al pulberilor poate fi discutată sub diferite aspecte, clinic, farmaceutic, tehnic şi de control. Cîteva din aceste aspecte vor fi exemplificate cu rezultate experimentale şi verificările clinice făcute pe un număr încă restrîns de cazuri, dar care permit o privire şi interpretare nouă în aceste probleme.

Din punct de vedere clinic se cunosc pînă în prezent exemple destule de medicamente la care dimensiunea particulelor influenţează absorbţia lor în intestin, respectiv acţiunea lor. Astfel, corticosteroizii şi esterii lor, substanţe relativ insolubile, administraţi oral sub formă de comprimate au o acţiune net diferită în funcţie de gradul de fineţe al substanţei active.

Sulful, practic insolubil şi puţin activ în organism, administrat sub formă coloidală, este absorbit masiv, putînd duce la accidente chiar mortale.

Sulfadiazina administrată în pulbere normală şi într-o pulbere avînd aproximativ 1/350 de ori masa unui cristal normal prezintă o influenţă net diferită.

La griseofulvină, de asemenea, s-a stabilit o relaţie directă între logaritmul suprafeţei specifice şi absorbţie cu pulberi foarte fine, obţinîndu-se cu jumătate din dozele uzuale acelaşi efect ca şi cu pulberi obişnuite.

Acţiunea p-hidroxipropiofenonei de inhibare a secreţiei hormonului gonadotropic, la pulberi foarte fine, devine tipic estrogenă. Aceleaşi pulberi cristalizate mai mare pierd această proprietate. Unele pulberi foarte fine dau în organism rezultate neaşteptate. Aşa, de exemplu, sulfatul de bariu la un diametru foarte mic poate pătrunde în glandele intestinale, provocînd granuloame de bariu.

În terapia parenterală, diametrul pulberilor aplicate sub formă de suspensii duce după caz la acţiuni prelungite, constatare folosită la terapia cu o serie de hormoni.

În tratamentul local cu unguente s-au făcut mai de mult observaţii că acţiunea substanţei active depinde de gradul ei de fineţe (oxid de mercur, sulfamide).

În terapia tractului respirator cu aerosoli s-a putut stabili o acţiune dirijată, pe trahee, bronhiole sau alveole, în funcţie de mărimea particulelor.

Sub aspect farmaceutic, diametrul particulelor de substanţe solide diferă în funcţie de modul de prelucrare şi de preparat. În pulberile compuse, uniformitatea amestecului este mai avansată la pulberi foarte fine, unde diferenţele de densităţi se resimt mai puţin. Pe de altă parte, unele pulberi fine au alte proprietăţi de curgere (mai scăzute) şi de asemenea pot fixa mai uşor cantităţi relativ mari de umiditate din atmosferă.

În comprimate, fineţea pulberilor influenţează repartiţia omogenă, fără a se putea atinge repartizarea teoretic egală.

În suspensii, diametrul particulelor influenţează vîscozitatea.

În suspensii de substanţe cu diametrul de 10—40 μ, vîscozitatea şi deci stabilitatea este crescută, cel puţin la suspensii care conţin 25% volume substanţă solidă.

Sub aspect tehnologic, obţinerea în mori de pulberi fine este limitată. La un anumit grad de fineţe, pulberile, datorită unor sarcini electrice statice, pot

da loc la explozii violente. Din acest motiv, pulberi foarte fine se obţin prin alte procedee. De asemenea s-a constatat că în procese de pulverizare pot interveni modificări de structură cristalină, care antrenează variaţii în acţiune sau în unele proprietăţi fizice (solubilizare).

După un scurt capitol de consideraţii analitice, autorul arată necesitatea controlului dimensiunii particulelor folosite în terapie şi farmacie şi metodele care se pot aplica în acest scop.

INTERACŢIUNEA CONSERVANŢILOR CU MACROMOLECULELE. V. — FIXAREA CLOROBUTANOLULUI, ALCOOLULUI BENZILIC ŞI ALCOOLULUI FENILETILIC DE AGENŢI NEIONICI, **C. K. Bahal, H. B. Hostenbauder,** J. Pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 1 027.

În ultimul timp s-au publicat numeroase lucrări, din care reiese o interacţiune, respectiv sub aspectul practic farmaceutic o inactivare, între diferiţi conservanţi şi macromoleculele folosite ca agenţi de dispersie, de solubilizare şi emulsionare sau de geluri. Sub aspect farmaceutic, cunoaşterea acestor date evită unele asocieri care sînt inactive sau atrag atenţia asupra necesităţii de a mări cantitatea de conservant pentru a se obţine rezultatul dorit.

În această lucrare, pe baza studiului echilibrului la dializă, s-a urmărit interacţiunea posibilă între clorbutanol, alcool benzilic şi alcool feniletilic, conservanţi folosiţi în unguente, cu polisorbat 80, polivinilpirolidonă şi metilceluloză. Prin metoda de dializă aplicată s-a putut stabili raportul de conservant total—conservant liber la echilibru şi se trag concluzii dacă substanţa conservantă este sau nu fixată de macromolecule. De asemenea s-a urmărit şi influenţa temperaturii asupra acestei interacţiuni. Prezentarea grafică a procesului permite interpretarea mecanismului de reacţie dintre conservant-macromolecule şi mai ales raportul cantitativ în care are loc.

Polisorbatul 80 în concentraţii de 3% la 30° interacţionează cu 50% clorbutanol, 10% alcool benzilic şi 25% alcool feniletilic.

La 45°, interacţiunea creşte pentru clorbutanol, scade pentru alcool benzilic şi rămîne neschimbată pentru alcoolul feniletilic. Comportarea clorbutanolului poate fi justificată printr-o solubilizare simţitoare în prezenţă de polisorbat. Polivinilpirolidona interacţionează numai cu clorbutanol şi, în acest caz, procesul se accentuează o dată cu creşterea temperaturii.

Metilceluloza nu interacţionează cu conservanţii studiaţi.

După datele din lucrare se poate calcula cantitatea de conservant care după interacţiunea cu macromolecule să aibă încă acţiunea urmărită.

CONTRIBUŢII LA STUDIUL STABILITĂŢII SOLUŢIILOR APOASE DE SULFAT DE ATROPINĂ, **M. Struhar,** Acta facult. Pharm. Bohemoslov., 1964, nr. 9, p. 99

Problema stabilităţii soluţiilor injectabile de sulfat de atropină şi a tropanal-alcaloizilor în general a fost cercetată în diferite lucrări, care prezintă însă o serie de contradicţii legate mai ales de condiţiile de conservare. Sub acest aspect se poate aminti că pe cînd în sticle neutre soluţiile sînt stabile, în sticle alcaline pot interveni inactivări de 90%, în timp de 3 săptămîni. La sterilizarea soluţiilor, stabilitatea este în funcţie de pH; la un pH între 3,0 şi 6,0, prin încălzire la 100° timp de 60 de minute sau la 116° timp de 30 de minute, nu apar descompuneri; la pH 8, acestea sînt evidente, putîndu-se identifica tropină şi apoatropină. Cercetări mai amănunţite au arătat însă descompuneri chiar la pH 4,11 faţă de cele prelucrate în condiţii identice la pH 3,24.

În această lucrare, autorii cercetează influenţa temperaturii, a pH-ului şi a timpului de încălzire asupra stabilităţii soluţiilor apoase de sulfat de atropină 0,1%. Pentru determinarea atropinei şi produselor de descompunere s-a folosit metoda cromatografică pe hîrtie şi determinarea fotometrică a atropinei descompuse.

Soluţiile de atropină 0,1% s-au preparat în prezenţă de soluţii-tampon, la pH 2,17—10,25, iar sterilizarea fiolelor s-a făcut timp de 30, 60, 90 şi 120 de minute, la 100, 110 şi 120°.

Din rezultatele obţinute de autori rezultă că pînă la pH 6,0, atropina nu se descompune; peste pH 6, cînd începe să se resimtă influenţa ionilor OH^-, alcaloidul se descompune; pe măsură ce pH-ul creşte, viteza de hidroliză (ca şi constantele de viteză aparentă din care se calculează constantele de viteză reală şi energia de activare) este şi ea crescută.

Tropina și apoatropina, ca produse de descompunere, apar mai ales în timpul sterilizării, formarea de apoatropină fiind datorită foarte probabil transformării termice a moleculei de atropină.

DISTRIBUIREA UNIFORMĂ A SUBSTANȚELOR ACTIVE ÎN COMPRIMATE, **R. Tawaski, P. Speiser**, Pharm. Acta Helv., 1964, nr. 39, p. 734

În ultimii ani s-au publicat numeroase lucrări asupra amestecării substanțelor solide, aspectele practice ale amestecării, factorii care influențează amestecarea, precum și eficacitatea relativă a diferitelor aparate folosite pentru amestecarea pulberilor. Problema microamestecării, respectiv a distribuirii omogene a unei cantități mici de substanță într-un volum mare de diluant, a fost studiată mai puțin. Cum chiar la amestecare de cantități egale de pulberi nu se poate depăși un anumit echilibru, care în nici un caz nu atinge o omogenizare perfectă, era de presupus că o distribuire omogenă a substanței active în cantitate mică nu poate fi atinsă, în condițiile normale de lucru.

Scopul acestei lucrări a fost de a studia repartiția unei substanțe active în cantitate mică, 1 g într-un amestec de 850 g substanțe, care ulterior să fie granulat și comprimat și de a se stabili eventual diferite surse de eroare în procesul de lucru, în scopul de a obține variații-limite care să se încadreze în prevederile oficiale de control prevăzute în farmacopei.

Ca substanță activă s-a ales rezerpina care se poate determina cu mare exactitate, iar ca diluant excipienți obișnuiți pentru comprimare. Ca aparat de amestecare s-a folosit o tobă de amestecare „Tubula". Din amestec s-a luat cîte 10 prize, în care s-a dozat rezerpina după 1 000—15 000 de turații ale aparatului și din suma valorilor de dozare obținute s-au calculat statistic limitele $\pm$ de abateri de la teorie. Din datele obținute rezultă că o amestecare satisfăcătoare a componentelor are loc numai după 12 000 de turații ale tobei timp de 2,5 ore ; o amestecare mai îndelungată, pînă la 15 000 de turații nu îmbunătățește omogenizarea. Prin granularea pulberii, ca și prin comprimare survine o parțială separare, respectiv limitele de abateri sînt crescute. Aceste limite se încadrează în prevederile farmacopeelor, însă, dacă analiza s-ar raporta pe o singură doză, de exemplu pe un comprimat, s-ar putea ca limitele admise să fie depășite.

STABILITATEA SOLUȚIILOR DE HEPARINĂ, **J. Pritchard**, J. Pharm. Pharmacol., 1964, nr. 16, p. 487

Soluțiile de heparină sînt folosite din ce în ce mai des în chirurgia inimii și în tratamentul rinichilor artificiali. Deoarece în aceste cazuri este necesară o dozare foarte exactă, autorul cercetează comportarea soluțiilor de heparină sodică la diferite pH-uri și temperaturi de sterilizare și încălzire. Ca etalon s-a folosit o soluție de heparină sodică adusă la pH 7,0—8,0 și conservată în prezență de crezol 0,15%. Activitatea s-a testat pe soluții care conțineau 10 000—35 000 u./ml. după metoda autorului (1956). Încălzirea s-a făcut comparativ la 100 și 115°. În același timp s-a determinat acțiunea unor soluții de heparină din comerț, păstrate la 4, 20 și 37°, timp de 3—15 ani.

În seria de soluții preparate la pH între 2,99 și 9,96, încălzite 10 minute la 115°, s-a stabilit că la pH între 5,5 și 8,5 nu are loc nici o modificare importantă în acțiunea heparinei. Sub pH 5,0, respectiv în mediu acid survine o inactivare masivă care poate atinge, în funcție de pH, 75%. Peste pH 8,5 se observă de asemenea o inactivare mai puțin accentuată însă decît în mediu acid. Aceeași comportare se observă și dacă soluțiile se încălzesc 8 ore la 100°. Stabilitatea optimă se obține la pH 7,0—8,0.

Cum soluțiile de heparină se asociază uneori cu soluții de glucoză care sînt acide, pH 3,5—6,0 rezultă că aceste asocieri trebuie făcute numai imediat înainte de aplicare, din soluții separate. Încălzirea amestecurilor de soluție de glucoză cu soluții de heparină poate duce la inactivări de pînă la 50%.

Soluțiile de heparină preparate corect nu se inactivează prin conservare. Temperatura între 4 și 37° influențează mai puțin stabilitatea decît pH-ul. Soluții păstrate timp de 15 ani la 4° și 6—8 ani la 20° sau la 37° nu prezintă practic inactivări.

STABILIZAREA SOLUŢIILOR INJECTABILE DE AMINAZINĂ, PROPAZINĂ, ŞI DIPRAZINĂ, **L. P. Volkovinskaia, A. M. Pojarskaia,** Med. Promîşlenosti, 1964, nr. 8, p. 30

Derivaţii de fentiazină în soluţii apoase sînt destul de nestabili, în sensul că mai ales la lumină se colorează repede. Acest fapt a ridicat problema stabilizării soluţiilor injectabile de acești derivaţi, în scopul măririi stabilităţii lor în soluţie.

Autorii experimentează stabilizarea dată în literatură a aminazinei 2,5% în prezenţă de 0,2% acid ascorbic, 0,1% sulfit de sodiu anhidru, 0,1% metabisulfit și 0,6 clorură de sodiu. Soluţii preparate după această formulă, păstrate timp îndelungat la întuneric, nu se colorează. Soluţii preparate cu propazină și diprazină se comportă la fel.

În prezenţă de esteri ai acidului galic 0,2% la pH 4,5—4,8, singuri sau în prezenţă de acid citric 0,04% la pH 3,0—3,2, soluţiile se colorează în timp de 3 săptămîni, chiar dacă sînt păstrate la întuneric.

O mai bună stabilizare s-a obţinut cu formaldehidsulfoxilat de sodiu 0,5% în prezentă de citrat de sodiu 0,5% la pH 6,0—6,2. Soluţiile păstrate în prezenţa acestor substanţe și păstrate în laborator timp de 5 ani au rămas incolore și transparente și la controlul farmacologic au prezentat aceeași activitate și lipsă de toxicitate ca și martorii de soluţii. Modificarea concentraţiilor de stabilizanţi și a pH-ului duce la rezultate negative.

ACŢIUNEA BACTERICIDĂ ASUPRA PSEUDOMONAS AERUGINOSA, A SUBSTANŢELOR CHIMICE FOLOSITE ÎN SOLUŢII OFTALMICE, J. Pharm. Pharmacol., 1964, nr. 16, p. 1 245

Problema protejării soluţiilor oftalmice faţă de recontaminarea bacteriană a fost studiată în ultimii 10 ani în numeroase lucrări. Din datele obţinute trebuie reţinute în special două constatări și anume :

— cel mai frecvent și periculos contaminant al soluţiilor oftalmice este *Pseudomonas aeruginosa ;*

— datele obţinute în bacteriologie în legătură cu distrugerea acestui microorganism nu sînt concludente.

Autorul folosește o metodă care permite inocularea cu un anumit număr de microorganisme/ml, care sînt prelucrate în întregime și stabilește concentraţia necesară de conservant care reduce la 0, în timp de 30 de minute, toate microorganismele viabile. Experimentările s-au făcut la 4, 18 şi 30°.

Au fost experimentaţi 8 conservanţi, a căror concentraţie la sută pentru a distruge un total de 100 microorganisme/ml sînt date mai jos :

— clorcrezol	0,07
— tiomersal	0,002
— azotat fenilimercuric	0,002
— metil p-hidroxibenzoic 2 p	0,20
— propil p-hidroxibenzoic 1 p	0,20
— alcool fenil etilic	0,9
— clorură de benzalconiu	0,08
— clorhexidină	0,005
— clorbutanol	0,7.

Aceste valori au importanţă practică, întrucît dau posibilitatea de a asigura eliberarea unui produs steril. Totuși, la o soluţie mai infectată, concentraţiile de conservant trebuie mărite și de asemenea trebuie să se ţină seama la fiecare conservant în parte și de inconvenientele pe care le prezintă rezumate mai jos.

Clorcrezolul, deși are o acţiune bactericidă satisfăcătoare, se recomandă să nu se mai folosească în soluţii oftalmice, deoarece poate provoca leziuni în camera anterioară a ochiului.

Sărurile de mercur acţionează în cantităţi mici, însă prezintă pericolul, mai ales la aplicări dese, depunerii de mercur pe cornee.

Nipaginul și nipazolul sînt agenţi bacteriostatici puţin activi ; ei trebuie folosiţi în concentraţii mari (limita de solubilitate), la care însă provoacă iritaţii ale ochilor.

Alcoolul feniletilic acţionează în concentraţie relativ mare 0,9%, dar nu acţionează cu alte componente și nu dă accidente.

Clorura de benzalconiu, ca și alte săruri de amoniu cvaternar este foarte activă, dar este considerată că duce la o solubilizare a epiteliului corneean cel puţin în concentraţii mari. În concentraţiile folosite pentru conservare în soluţii oftalmice aceste efecte nu apar.

Clorhexidina este un bactericid eficace, experimentat și recomandat în ultimul timp, dar trebuie să se ţină seama să nu fie asociată cu bicarbonaţi, fosfaţi, boraţi, sulfaţi şi nici cu fluoresceină și fizostigmină.

Clorbutanolul este activ numai la concentraţia de saturare și numai la aplicări imediate. În timp, se inactivează.

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Page

I. Ciulei, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu, Gh. Mateesco, Nadejda Pîslărașu — **Contribution à l'étude de la plante** Vinca rosea **L acclimatée dans notre pays. II-e Note. Isolement des alcaloïdes ajmalicine et alstonïne des racines.** 321

Fl. Gagiu, Gh. Csavassy, C. Daicoviciu — **La synthèse de quelques nouveaux dérivés dichloracéthylés possédant une éventuelle activité cytostatique (Note II).** 327

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Contz — **Étude du dosage des furanocoumarines des fruits** d'Ammi majus **L** 331

Ecaterina Nichiforesco, Nina Uricaru, Aspasia Grigoriu — **La stabilité de la vitamine F** 337

P. Ionesco-Stoian, E. Savopol, Petra Ban, Elena Georgesco, Dorina Dincă — **Contribution à la préparation de l'extrait desséché d'ergot de seigle** 341

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

N. Teodoresco, Ileana Nicoulesco — **Dosage absorptiométrique de la N-(4-méthylbenzène-sulfonyl)-N'-cyclohexylurée** 347

A. Blazsek, L. Fülöp, I. Veréph — **Dosage complexonométrique des arsénites et des substances organiques à teneur en arsenic** 349

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Dosage colorimétrique de la spartéine** . . 353

I. Popa, Angela Voicou, T. Stan, L. Armășesco, Gh. Borș, N. Ioanid — **Utilisation de la p-hydroxyazobenzène-sulfonamide comme etalon pour le dosage colorimétrique du phénol en toxicologie** 357

ORGANISATION PHARMACEUTIQUE

C. Calotesco, V. Nichiforesco, Elvira Voïna — **Aspects de l'organisation de la Pharmacie nr. 1, Ploïești** 361

HISTOIRE DE LA PHARMACIE

E. Gheorghiu, Ana Rozenblat, Filofteea Mihaï — **La circulation des produits toxiques à la fin du XVIII-e siècle et pendant la première moitié du XIX-e siècle en Valachie** 365

ANALYSES

DE L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE

DOCUMENTATION. TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

INHALT

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Seit.

I. Ciulei, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu, Gh. Mateescu, Nadejda Pîslăraşu — **Zum Studium der in Rumänien akklimatsierten Pflanze** Vinca rosa **L. II. Mitteilung. Darstellung der Alkaloide Ajmalicin und Alstonin aus den Wurzeln** 321

Fl. Gagiu, Gh. Csavassy, C. Daicoviciu — **Gewinnung einiger neuer Dichloracetylderivate mit eventueller cytostatischen Wirkung (II. Mitteilung)** 327

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Contz — **Zur Bestimmung der Furanocumarine in den Früchten von** Ammi majus **L** 331

Ecaterina Nichiforescu, Nina Uricaru, Aspasia Grigoriu — **Die Stabilität von Vitamin F** 337

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Petra Ban, Elena Georgescu, Dorina Dincă — **Zur Zubereitung des Trockenextrakts von Secale cornutum** 341

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

N. Teodorescu, Ileana Niculescu — **Die absorptiometrische Bestimmung von N-(4-Methylbenzolsulfanil)-N′-Zyklohexylharnstoff** 347

A. Blazsek, L. Fülöp, I. Veréph — **Die komplexometrische Bestimmung der Salze der arsenigen Säune und der arsenhaltigen organischen Stoffe** 349

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Die kolorimetrische Bestimmung von Spartein** 353

I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, Gh. Borş, N. Ioanid — **Die Benützung von p-Hydroxyazobenzolsulfonamid als Velgleichssubstanz zur kolorimetrischen Bestimmung von Phenol in der Toxikologie** 357

ORGANISATION DES APOTHEKERWESENS

C. Calotescu, V. Nichiforescu, Elvira Voina — **Organisatorische Aspekte der Apotheke nr. 1 in Ploieşti** 361

GESCHICHTE DER PHARMACIE

E. Gheorghiu, Ana Rosenblat, Filofteea Mihai — **Der Vertrieb giftiger Erzeugnisse gegen Ende des 18. und während der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in der Walachei** 365

REZENSIONEN

AUS DER TÄTIGKEIT DER GESELLSCHAFT FÜR PHARMACIE

DOKUMENTATION. PHRMAZEUTISCHE TECHNIK

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES. EXPERIMENTAL RESEARCH

	Page
I. Ciulei, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu, Gh. Mateescu, Nadejda Pîslărașu — **Contributions to the study of** Vinca rosea **L acclimatized in our country. Note II. Isolation of ajmalicine and alsthonine, alkaloids from the roots**	321
Fl. Gagiu, Gh. Csavassy, C. Daicoviciu — **Synthesis of new chloro-acetate derivatives with potential cytostatic activity (Note II)**	327
Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Contz — **Study of the dosage of furanocoumarins from the fruits of** Ammi majus **L**	331
Ecaterina Nichiforescu, Nina Uricaru, Aspasia Grigoriu — **Vitamin F stability** .	337
P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Petra Ban, Elena Georgescu, Dorina Dincă — **Contributions to the preparation of a dry extract from** Secalis cornuta . . .	341

TECHNIQUES. WORK RATIONALIZATION

N. Teodorescu, Ileana Niculescu — **Absorptiometric dosage of N-(4-methylbenzene sulphonil)-N′-cyclohexilurea**	347
A. Blaszek, L. Fülöp, I. Veréph — **Complexometric dosage of arsentites and of arsene-containing organic compounds**	349
V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Colorimetric dosage of spartein** . . .	353
I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armășescu, Gh. Borș, N. Ioanid — **The use of p-hydroxyazobenzene sulphoneamide as standard substance for the colorimetric dosage of phenol in toxicology**	357

PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

C. Calotescu, V. Nichiforescu, Elvira Voina — **Some aspects in the organization of nr. 1 Pharmacy in Ploești**	361

HISTORY OF PHARMACY

E. Gheorghiu, Ana Rosenblat, Filofteea Mihai — **Circulation of toxic products at the end of the 18-th century and the first half of the 19-th century in Wallachia**	365

REVIEWS

FROM THE ACTIVITY OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY

DOCUMENTATION. PHARMACEUTICAL TECHNIQUE

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стр.

И. Чулей, Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу, Г. Матееску, Надежда Пыслэрашу — *Исследование растения Vincaosea L., акклиматизированного в РНР. Сообщение II. Выделение алкалоидов аэкмалицина и алстонина из корней* . . . 321

Ф. Гаджиу, Г. Чаваси, К. Дайковичу — *Синтез некоторых дихлорацетиловых производных, обладающих возможным цитостатическим действием. Сообщение II* . . . 327

Елена Тарпо, Марчела Георгиу, О. Конц — *Исследования по вопросу количественного определения фуранокумаринов из плодов Ammi majus L.* . . . 331

Екатерина Никифореску, Нина Урикару, Аспазия Григориу — *Стабильность витамина* F . . . 337

П. Ионеску-Стоян, Е. Савополь, Петра Бан, Елена Джорджеску, Дорина Динкэ — *К вопросу о приготовлении сухого экстракта маточных рожков* . . . 341

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Н. Теодореску, Иляна Никулеску — *Абсорбциометрическое количественное определение* N—(*4 метиленбензол сульфонил*)-N-*циклогексилмочевины* . . . 347

А. Блажек, Л. Фюлеп, И. Вереш — *Комплексометрическое количественное определение арсенитов и органических веществ, содержащих мышьяк* . . . 349

В. Попович, А. Швейгер, А. Шпицер — *Колориметрическое количественное определение спартеина* . . . 353

И. Попа, Анджела Войку, И. Стан, Л. Армэшеску, Г. Борш, Н. Иоанид — *Использование р-гидроксиазобензолсульфонамида в качестве эталона для колориметрического количественного определения фенола при токсикологических исследованиях* . . . 357

АПТЕЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Т. Калотеску, В. Никифореску, Эльвира Война — *Организационные аспекты апетки № 1 в г. Плоешть* . . . 361

ИСТОРИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА

Е. Георгиу, Ана Розенблат, Филофтея Михай — *Обращаемость токсических препаратов в конце XVIII-го столетия и начале XIX-го столетия в Румынии* . . . 365

РЕЦЕНЗИИ

ИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА
ДОКУМЕНТАЦИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

MŰSZAKI KÖNYV ... 1883

FARMACIA Nr. 6/1965

1965 OKT 28

SUMAR

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Pag.

I. Ciulei, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu, Gh. Mateescu, Nadejda Pîslărașu — **Contribuții la studiul chimic al plantei** Vinca rosea L. **aclimatizată în țara noastră. Nota II. Izolarea alcaloizilor ajmalicina și alstonina din rădăcini** 321

Fl. Gagiu, Gh. Csavassy, C. Daicoviciu — **Sinteza unor noi derivați dicloracetilați, cu eventuala acțiune citostatică (Nota II).** 327

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Contz — **Studiul dozării furanocumarinelor din fructele de** Ammi majus L 331

Ecaterina Nichiforescu, Nina Uricaru, Aspasia Grigoriu — **Stabilitatea vitaminei F** 337

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Petra Ban, Elena Georgescu, Dorina Dincă — **Contribuții la prepararea extractului uscat de corn de secară** . . . 341

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

N. Teodorescu, Ileana Niculescu — **Dozarea absorbțiometrică a N-(4-metilbenzensulfonil-N'-ciclohexilureei** 347

A. Blazsek, L. Fülöp, I. Veréph — **Dozarea complexometrică a arseniților și substanțelor organice cu conținut în arsen** 349

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Dozarea colorimetrică a sparteinei.** 353

I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armășescu, Gh. Borș, N. Ioanid — **Folosirea p-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru dozarea colorimetrică a fenolului în toxicologie** 357

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ

C. Calotescu, V. Nichiforescu, Elvira Voina — **Aspecte organizatorice de la Farmacia nr. 1, Ploiești** 361

ISTORIA FARMACIEI

E. Gheorghiu, Ana Rozenblat, Filofteea Mihai — **Circulația produselor toxice la sfîrșitul secolului al XVIII-lea și prima jumătate a secolului al XIX-lea în Țara Românească** 365

RECENZII

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂȚII DE FARMACIE

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

I. P. „Informația" c. 1710 | 41 500 | Lei 6

E 2159

REECTĂLV

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg.-Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

7

Iulie — August 1965

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1963

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului, nr 8, Raion 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi:
   a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
   b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii;
   c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
   d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă;
   e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
   f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză şi germană.

   Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
   — ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării;
   — metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
   — rezultatele obţinute;
   — concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor: — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece:
   — numele autorului;
   — iniţiala prenumelui;
   — titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări;
   — editura;
   — localitatea;
   — anul publicării.

   Exemplu: Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

   Pentru reviste sau alte periodice se va trece:
   a) numele autorilor;
   b) iniţialele prenumelui;
   c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
   d) titlul revistei în prescurtare internaţională;
   e) anul apariţiei;
   f) numărul volumului (subliniat);
   g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

   Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS KÖNYVTÁRI DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

FARMACIA

REVISTA A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL XIII Nr. 7 IULIE — AUGUST 1965

Prestigiul școlii și științei farmaceutice românești peste hotare

GH. CIOGOLEA

Trebuie să arăt, de la început, că deși condițiile în care puteau lucra cercetătorii în trecut erau extrem de grele, din rîndul lor s-au impus figuri de prestigiu, care de-a lungul deceniilor au adus o prețioasă contribuție la formarea și dezvoltarea școlii și științei farmaceutice românești.

Regimul nostru de democrație populară apreciază și respectă activitatea înaintașilor de seamă și valorifică străduințele lor progresiste în toate domeniile științei și culturii, așa cum a dovedit-o atenția pe care partidul și guvernul au acordat-o pregătirii și sărbătoririi, în ultimii ani, a centenarului cîtorva instituții de învățămînt superior, printre care și Institutul de medicină și farmacie din București.

Evocarea tradițiilor și a precursorilor de seamă, ai științei noastre sugerează rădăcinile unui pom, care înflorește și rodește în timpul de față.

Știința nu este numai o străduință de cunoaștere a legilor naturii și dezvoltării societății, ci este, în același timp, o pîrghie pentru progresul economiei, sănătății publice, deci și pentru progresul farmaciei.

Să aruncăm o scurtă privire retrospectivă asupra trecutului științific al farmaciei românești, care a permis afirmarea ei, atît pe plan național, cît și internațional.

Acest trecut datează de la organizarea școlii naționale de medicină și farmacie în anul 1857, pornită din inițiativa lui Nicolae Kretzulescu și înfăptuită prin contribuția deosebit de importantă a lui Carol Davila, care a fost medic și farmacist. A urmat, la propunerea acestuia din urmă, înființarea grădinii botanice de la Cotroceni, în 1860, ai cărei directori au fost botaniști eminenți : Hofmann, Brîndză, Grecescu ș. a. Această instituție urmărea nu numai un scop didactic, ci și pe cel de a cunoaște și studia bogata floră a țării noastre, precum și de a încuraja cultivarea și aclimatizarea de plante medicinale, pentru a nu mai fi tributari străinătății. Prin cercetările științifice de specialitate, realizate de-a lungul anilor în cadrul acestei instituții, școala românească de botanică s-a făcut cunoscută și apreciată peste hotare.

Un exemplu îl constituie studiile și observațiile făcute asupra myxomycetelor de către Marcel Brîndză, fost, ani în șir, profesor de sistematică vegetală la Facultatea de farmacie din București.

Rezultatele acestor studii și observații, însoțite de planșe în culori, care au stîrnit admirația tuturor, au fost publicate și în revistele franceze și engleze.

Importanța problemelor biologice și a celor de sistematică vegetală, puse de M. Brîndză în legătură cu myxomycetele, i-au creat aureola unui micolog modern, asigurîndu-i, în același timp, un renume mondial de specialist în acest domeniu, mai multe societăți de micologie și de botanică oferindu-i, drept omagiu, titlul de membru de onoare.

Pe lîngă M. Brîndză, s-au format ca specialiști în domeniul botanicii o serie de farmaciști, dintre care unul l-a egalat pe maestrul său prin valoarea lucrărilor științifice realizate ; este vorba de dr. D. Gr. Constantinescu, de la „Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și de cercetări farmaceutice".

În anul 1862, din inițiativa Consiliului medical superior și datorită eforturilor depuse de Carol Davila, s-a publicat prima Farmacopee română în două limbi : latină și română. Apariția acesteia a marcat ceea ce s-ar putea numi dobîndirea de către farmacia românească a independenței și maturității științifice. Redactarea propriu-zisă a primei Farmacopei române este meritul eruditului farmacist Constantin Hepites, această farmacopee fiind apreciată, în cercurile medico-farmaceutice de peste hotare, ca una din cele mai bune ale timpului.

Tot în anul 1862, Davila a înființat primul laborator de chimie la Spitalul militar, punîndu-l sub direcția farmacistului chimist Bernath Lendway, care, timp de aproape 40 de ani, a studiat, din punct de vedere chimic, multe din bogățiile țării noastre : cărbunii, sarea, diferite minereuri, făcîndu-le cunoscute peste hotare prin publicații și prin participare directă la diferite congrese și expoziții naționale și internaționale, cu exponatele respective.

În 1868, Laboratorul de chimie se mută de la Spitalul militar la Spitalul „Colțea", unde Bernath și alți farmaciști — cercetători pricepuți — au analizat numeroase ape minerale indigene, făcîndu-le cunoscute în țară și străinătate și contribuind astfel la valorificarea lor.

Se înființează apoi noi laboratoare de chimie, cele universitare ale profesorilor Istrate, Trausch, Radian, Minovici, Poltzer etc., multe din ele constituind baze de învățămînt farmaceutic și devenind, totodată, centre de cercetări chimico-farmaceutice, toxicologice, biochimice, alimentare etc., cunoscute și peste hotare prin lucrările științifice realizate și publicate în periodicele de specialitate.

Trebuie să subliniem că realizările deosebite ale acestor oameni de știință progresiști, precum și neobositele lor demersuri pe lîngă autoritățile de stat au determinat elaborarea legii de reorganizare a învățămîntului universitar din 1898, prin care s-a recunoscut învățămîntului farmaceutic drepturi egale cu ale celorlalte facultăți, și apoi a legii din 1912, prin care i s-a acordat dreptul de a elibera diplome de doctor în farmacie, prin prezentarea unei lucrări științifice ca teză de doctorat. Trebuie menționat că titlul de doctor în farmacie s-a instituit la București printre primele țări din lume. Încă din anul 1900, la Congresul internațional de farmacie de la Paris, profesorul Ștefan Minovici pro-

pusese înființarea de facultăți de farmacie autonome și acordarea titlului de doctor în farmacie, propunere care fusese aprobată de congres.

Tezele de doctorat în farmacie au contribuit, în mare măsură, la îmbogățirea cercetărilor științifice de specialitate și la intensificarea legăturilor cu cercurile științifice de peste hotare.

Profesorii, conducători ai laboratoarelor înființate în decursul anilor în cadrul învățămîntului farmaceutic universitar, împreună cu colaboratorii lor, au adus contribuții la patrimoniul științei prin lucrări originale de specialitate, apreciate în țară și peste hotare, unii dintre ei fiind distinși cu titluri sau premii de forurile științifice din străinătate.

Dintre aceștia, pe primul plan se situează profesorul Ștefan Minovici, care a organizat și a condus, timp de 28 de ani, Laboratorul de chimie analitică al Școlii superioare de farmacie, care, grație străduințelor lui, a devenit, în 1923, Facultatea de farmacie din București, el fiind primul decan al acestei facultăți.

Trebuie subliniat meritul istoric al profesorului Ștefan Minovici în înființarea primei Facultăți de farmacie din țară.

Cu Ștefan Minovici începe, de fapt, perioada de cercetări științifice de înalt nivel și a publicațiilor.

El a realizat și a publicat, în revistele din țară și străinătate, un mare număr de lucrări din domeniul chimiei analitice, chimiei organice, toxicologiei, biochimiei. Cercetările sale asupra constituției colesterolului și asupra rolului și importanței lui în organism, expuse și în cadrul Societății de chimie biologică din Paris, i-au adus ca răsplată premiul și medalia „Pasteur".

De altă parte, numeroasele teze de doctorat în farmacie, realizate de elevii lui Ștefan Minovici, cu subiecte de chimie aplicată la analiza minerală, la igienă, la sinteza organică, la biologie și publicate în revistele străine, au contribuit mult la afirmarea științei și învățămîntului farmaceutic românesc peste hotare, avînd ca urmare venirea în țară a unui însemnat număr de tineri străini (bulgari, albanezi ș.a.) pentru a frecventa cursurile Facultății de farmacie din București.

Ștefan Minovici a făcut cercetări și în domeniul expertizei grafice de pe urma cărora justiția a tras mari foloase.

Invitat în 1900 la al 4-lea Congres internațional de chimie aplicată de la Paris, el a făcut o comunicare intitulată „Le faux en ecritures et la photographie au service de la justice", care s-a bucurat de o înaltă apreciere în cadrul acestui for științific internațional.

În domeniul expertizei grafice, Ștefan Minovici a publicat peste 20 de lucrări în limba română și diferite limbi străine.

Ștefan Minovici are și meritul că a pus bazele Societății de chimie din România în anul 1919, afiliind-o ca organizație oficială la Uniunea internațională de chimie, cu sediul la Paris. Datorită acestei societăți, țara noastră a contribuit, prin membrii săi (chimiști și farmaciști), atît la studiul diferitelor probleme de chimie ce interesau și țara noastră, cît și la rezolvarea celor cerute de Uniunea internațională, ca, de exemplu, problema nomenclaturii în chimie, la care țara noastră a participat regulat prin delegații săi oficiali. Ștefan Minovici a fost neobositul animator al Societății noastre de chimie din 1919 pînă în 1935, anul trecerii sale din viață, contribuind puternic la bunul ei mers, la organizarea congreselor naționale de chimie și relevîndu-se în special

cu prilejul organizării celei de-a 6-a Conferințe internaționale de chimie pură și aplicată, care s-a ținut la București, în 1925, cu care ocazie țara noastră a fost vizitată și cunoscută de peste 100 de învățați străini. Succesul acestei manifestări internaționale a asigurat Societății de chimie un loc de frunte printre societățile aderente la Uniune și a ridicat prestigiul chimiei românești în afara granițelor țării.

Ștefan Minovici nu era farmacist, dar a devenit farmacist prin faptele lui, meritînd din plin titlul de „Doctor în farmacie honoris causa" pe care i l-a acordat facultatea de farmacie, în anul 1932.

Cu această ocazie el a spus între altele : „Deși nu sînt farmacist, mi-am dezvoltat activitatea în ogorul farmaciei și țin să aduc un omagiu special farmaciștilor noștri pentru contribuția lor la progresul chimiei, amintind cu cîtă rîvnă au participat la crearea Societății de chimie din România".

Ștefan Minovici a fost vicepreședinte al Uniunii internaționale de chimie și membru de onoare al mai multor societăți de farmacie și de chimie din străinătate.

O altă figură de prestigiu a fost profesorul Leopold Mrazec — om de știință de renume internațional — care înainte de a deveni învățatul geolog a fost modestul farmacist. El a făcut cercetări sistematice și aprofundate asupra zăcămintelor de petrol din țara noastră, cercetări care au scos în evidență această mare bogăție națională, impulsionînd, totodată, studiul multilateral al petrolului, ceea ce a dus la înființarea Institutului geologic la București. Leopold Mrazec a predat mineralogia în învățămîntul farmaceutic, timp de peste 25 de ani.

Dintre foștii profesori ai Facultății noastre de farmacie, cunoscuți peste hotare, menționez, de asemenea, pe Nicolae Deleanu, Ion Vintilescu și Alexandru Ionescu-Matiu.

Nicolae Deleanu s-a afirmat prin lucrările sale de fitochimie, privind cunoașterea substanțelor existente în plante și urmărind variația cantitativă și transformările pe care substanțele chimice le suferă de la începutul vegetației și pînă la maturitate completă.

Multe din lucrările sale originale au fost publicate în periodice străine și citate în tratate de specialitate ale autorilor străini.

Ion Vintilescu s-a făcut cunoscut în străinătate prin studiile sale asupra glicozizilor, efectuate la Facultatea de farmacie din Paris, în Laboratorul maestrului său E. Bourquelot și apoi în Laboratorul de chimie biologică al Facultății de farmacie din București.

Alexandru Ionescu-Matiu a realizat un număr însemnat de lucrări științifice, dintre care cele din domeniul mercurimetriei și zaharimetriei fericianice s-au bucurat de o apreciere deosebită în cercurile științifice străine.

Ion Vintilescu și Alexandru Ionescu-Matiu au fost membri asociați ai Societății de farmacie din Paris și, odată cu transformarea ei în Academie de farmacie, au devenit membri corespondenți ai acestei Academii.

Menționez, de asemenea, pe profesorul C. N. Ionescu, ale cărui lucrări valoroase au atras atenția cercurilor științifice străine încă înainte de 23 August 1944 și a cărui activitate s-a dezvoltat multilateral în anii puterii populare. Profesorul C. N. Ionescu a fost membru corespondent al Academiei R.P.R., în cadrul căreia a reprezentat sectorul

farmaceutic, conducînd colectivul însărcinat cu cercetările din domeniul chimiei farmaceutice.

În condiţiile vitregi ale regimului burghezo-moşieresc din trecut, este meritul înaintaşilor noştri progresişti de a se fi străduit să ridice nivelul şcolii şi ştiinţei farmaceutice româneşti. Înfruntînd adversităţile şi concepţiile reacţionare ale clasei dominante, ei au izbutit să stabilească o solidă tradiţie materialistă şi au contribuit la afirmarea farmaciei româneşti, dincolo de graniţele ţării.

★

O nouă dezvoltare de proporţii neîntîlnite cunoaşte ştiinţa farmaceutică din ţara noastră după 23 August 1944, datorită politicii partidului şi guvernului democrat-popular.

Activitatea ştiinţifică a fost generalizată şi sistematizată, pe bază de planificare, la toate disciplinele Facultăţilor de farmacie şi în institute de cercetări create în anii puterii populare.

Îmbogăţirea continuă a bazei materiale, ridicarea tehnicităţii cadrelor, cît şi a pregătirii ştiinţifice generale şi ideologice a acestora au creat condiţii din cele mai bune. Ele exprimă numai în mică parte atenţia de fiecare zi pe care conducerea de partid şi de stat o acordă ştiinţei, culturii şi învăţămîntului.

Activitatea ştiinţifică a cadrelor didactice din Facultăţile de farmacie şi a celorlalte cadre din sectorul farmaceutic a căutat să răspundă la toate problemele importante şi actuale ale farmaciei şi medicamentului, continuînd tradiţiile materialiste ale ştiinţei farmaceutice din ţara noastră.

Ca urmare, anii care s-au scurs de la instaurarea puterii populare s-au caracterizat printr-un mare avînt în domeniul cercetării ştiinţifice şi prin realizări deosebite în acest domeniu, care s-au tradus prin publicarea în revistele din ţară şi străinătate a unui număr impresionant de lucrări ştiinţifice.

Sesiunile ştiinţifice anuale ale Institutului de medicină şi farmacie din Bucureşti, cele ale celorlalte institute de medicină şi farmacie şi ale institutelor de cercetări departamentale constituie o mărturie a înaltului nivel teoretic şi practic al lucrărilor efectuate.

O activitate ştiinţifică atît de valoroasă şi de bogată a dus, în mod firesc, la organizarea a 2 conferinţe naţionale de farmacie, cu sprijinul puternic al conducerii de partid şi de stat.

La Conferinţa naţională din 1958 au venit să ne cunoască realizările aproape 50 de delegaţi străini din 10 ţări şi au fost prezentate peste 100 de lucrări ştiinţifice legate de medicament sub toate aspectele lui.

Lucrările cercetătorilor noştri în domeniul medicamentelor de sinteză, al controlului medicamentelor, al tehnicii farmaceutice, al utilizării plantelor medicinale şi al farmacodinamiei au stîrnit un viu interes şi au prilejuit discuţii deosebit de fructuoase.

Prin amploarea ei, prin valoarea comunicărilor prezentate, prin numărul participanţilor români (peste 1 000 de farmacişti) şi prin participarea activă a unor distinşi oameni de ştiinţă străini, prima Conferinţă naţională de farmacie a căpătat caracterul unei adevărate manifestări internaţionale a ştiinţei farmaceutice.

Succesul acestei conferinţe s-a reflectat în aprecierile făcute la încheierea lucrărilor ei de către participanţii străini. Semnificative sînt declaraţiile făcute atunci de profesorul belgian R. Ruyssen, vicepreşedinte al Federaţiei internaţionale farmaceutice şi de profesorul american E. Wurster de la Facultatea de farmacie din Wisconsin.

Profesorul R. Ruyssen a spus : „Pînă azi, România şi realizările ei ştiinţifice erau pentru mine «necunoscutul». Am cunoscut direct, pentru prima dată, dezvoltarea ştiinţei româneşti cu ocazia acestei conferinţe, ale cărei comunicări m-au impresionat de la început prin nivelul lor ridicat.

Dacă ar trebui să vorbesc despre nivelul atins de ştiinţa farmaceutică românească, aş sublinia ca un fapt deosebit de sugestiv entuziasmul tinerii generaţii de farmacişti care au expus, în cadrul conferinţei, rezultate din cele mai interesante".

Iar profesorul E. Wurster s-a exprimat în termenii următori : „Din toate punctele de vedere, conferinţa naţională de la Bucureşti a constituit o reuniune demnă de toate elogiile. Colegii mei de la Universitatea din Wisconsin şi eu insumi dorim să colaborăm cu oamenii de ştiinţă români, spre progresul profesiunii noastre farmaceutice".

Prin participarea a numeroşi delegaţi străini la lucrările Conferinţei naţionale de farmacie din 1958 şi prin succesul înregistrat de aceasta, ştiinţa farmaceutică românească a marcat o însemnată creştere de prestigiu în cercurile ştiinţifice de peste hotare. Lucrările primei Conferinţe naţionale de farmacie au creat, totodată, premisele pentru succesul celei de-a 2-a conferinţe naţionale de farmacie care urma să aibă loc cu 5 ani mai tîrziu.

În intervalul de timp dintre cele două conferinţe naţionale, frontul cercetării se lărgeşte şi se adînceşte continuu, avînd ca trăsătură fundamentală — potrivit îndrumărilor date de partid — orientarea hotărîtă spre rezolvarea teoretică şi practică a celor mai importante probleme ale farmaciei şi industriei de medicamente, strîns legate de ocrotirea sănătăţii publice.

A doua conferinţă naţională de farmacie din 1963 a obţinut un succes şi mai mare, atît prin numărul participanţilor şi al personalităţilor ştiinţifice de vază venite din străinătate, cît şi prin numărul de lucrări ştiinţifice comunicate.

La această Conferinţă au participat aproximativ 1 500 de farmacişti din ţară şi 155 de specialişti de peste hotare.

Cele peste 200 de lucrări prezentate au suscitat un interes deosebit în rîndul participanţilor, datorită caracterului lor de actualitate şi nivelului ştiinţific ridicat. La acestea s-au adăugat încă 18 lucrări ale unor specialişti de peste hotare.

Contribuţia practică a lucrărilor conferinţei s-a reflectat în sintetizarea de noi produse medicamentoase, perfecţionarea metodologiei pentru controlul medicamentelor, realizarea de noi forme medicamentoase şi introducerea de noi metode de lucru la prepararea medicamentelor în farmacie, valorificarea superioară a plantelor medicinale, precum şi îmbunătăţirea metodologiei privind introducerea medicamentelor noi în terapeutică.

Conferinţa a scos în evidenţă interesul pe care-l manifestă străinătatea pentru cercetarea farmaceutică din ţara noastră, prin participarea

unui număr impozant de specialişti din 16 ţări (vicepreşedinţi ai Federaţiei internaţionale farmaceutice, academicieni, decani, profesori universitari etc.).

Valoarea ridicată a lucrărilor prezentate a fost unanim recunoscută, ceea ce a reieşit din declaraţiile specialiştilor prezenţi la conferinţă, apărute în presă sau făcute la posturile noastre de radio şi televiziune.

Interesante sînt şi declaraţiile pe care mi le-a făcut profesorul L. Hörhammer de la Universitatea din München : „Vă mărturisesc că m-am hotărît să vin la Bucureşti numai pentru a răspunde la amabila invitaţie ce mi s-a făcut de Societatea de farmacie din România, pentru că, vă spun sincer, nu credeam că lucrările conferinţei ar putea să mă intereseze prea mult. Acum, după ce am urmărit desfăşurarea conferinţei, trebuie să vă declar că am rămas impresionat de numărul lucrărilor comunicate şi de înaltul nivel al ştiinţei farmaceutice româneşti şi vă sînt recunoscător că mi-aţi dat posibilitatea să cunosc realizările d-voastră".

Conferinţa a avut un puternic ecou peste hotare. Într-un articol al profesorului M. Guillot, vicepreşedinte al Federaţiei internaţionale farmaceutice, apărut în „Journal mondial de pharmacie", se spune, între altele : „Interesul ştiinţific şi tehnic al conferinţei a fost remarcabil şi demn, din toate punctele de vedere, de un congres internaţional. Cu această ocazie, o expoziţie a prezentat congresiştilor stadiul actual al industriei de medicamente din R.P.R. Această industrie, care a fost creată doar cu cîţiva ani în urmă, este astăzi în plină dezvoltare, sortimentul de specialităţi farmaceutice fabricate cuprinzînd toate categoriile de medicamente moderne şi asigurînd, în mod evident, nevoile esenţiale ale terapeuticii".

La cele arătate de profesorul M. Guillot, trebuie de adăugat că producţia industriei noastre de medicamente acoperă, la ora actuală, 90% din nevoile populaţiei, creînd şi disponibilităţi pentru export. Exportăm astăzi în numeroase ţări — din care unele cu veche tradiţie şi experienţă în domeniul industriei farmaceutice — o gamă întreagă de medicamente, ca săruri de bismut, aspirină, salicilaţi, produse hormonale, antibiotice şi încă altele.

Exportăm chiar reactivi „pro analysi" în R. F. Germană şi ne amintim că, înaintea celui de-al doilea război mondial, Germania era recunoscută ca ţară producătoare şi exportatoare de reactivi.

În cadrul unei şedinţe a Academiei franceze de farmacie, profesorul G. Valette, decanul Facultăţii de farmacie din Paris, a vorbit despre succesul Conferinţei de farmacie din Bucureşti, la care a participat, insistînd în special asupra dispoziţiilor adoptate în R.P.R. în privinţa controlului calităţii medicamentelor şi subliniind marile avantaje pe care le prezintă acest sistem de control.

Succesul celor două Conferinţe naţionale de farmacie, apreciat şi subliniat de participanţii străini — personalităţi de mare prestigiu ştiinţific — a asigurat un loc de frunte farmaciei româneşti pe plan internaţional.

O mărturie a preţuirii de care se bucură astăzi ştiinţa farmaceutică românească în afara graniţelor ţării o constituie cunoscutele distincţii conferite recent unora dintre farmaciştii noştri de către înalte foruri ştiinţifice străine.

Este de relevat şi meritul cadrelor farmaceutice care au reprezentat ţara noastră cu cinste la diferite manifestări ştiinţifice internaţionale, contribuind la reputaţia farmaciei româneşti peste hotare, precum şi meritul tuturor cercetătorilor noştri, care, prin publicarea lucrărilor lor în revistele din ţară, cît şi în cele din străinătate, menţin permanent în atenţia cercurilor ştiinţifice din afara graniţelor ţării valoarea ştiinţei farmaceutice româneşti.

Privind ştiinţa românească în ansamblul ei, trebuie să subliniem faptul că lucrările deosebit de valoroase ale cercetătorilor români în toate domeniile ştiinţei, apreciate în lumea ştiinţifică din afară, au ridicat — la un nivel necunoscut pînă acum — prestigiul ştiinţei româneşti în faţa ştiinţei universale. Acest fapt îşi găseşte o grăitoare expresie în participarea din ce în ce mai largă a oamenilor de ştiinţă români la diverse manifestări ştiinţifice peste hotare, în participarea oamenilor de ştiinţă străini — veniţi din ţările cele mai îndepărtate ale lumii — la congresele ştiinţifice din ţara noastră. Prezenţa lor în mijlocul nostru, prezenţa delegaţilor noştri peste hotare reprezintă un omagiu adus ştiinţei româneşti şi, în primul rînd, vrednicului şi talentatului nostru popor condus de Partidul Comunist Român, care stimulează puterea de creaţie a cercetătorilor noştri — prin asigurarea unor condiţii de muncă pe tărîm ştiinţific necunoscute în trecut, îndrumîndu-i spre culmile ştiinţei.

Ţinînd seama de succesele remarcabile pe care ţara noastră le înregistrează nu numai în domeniul ştiinţei, ci în toate domeniile de activitate, ca urmare a politicii înţelepte a partidului şi statului nostru, există, astăzi, marea premisă morală că, sub steagul ideilor socialismului, poporul nostru are ceva nou de spus lumii şi va spune.

NOTA REDACŢIEI

În legătură cu articolul de mai sus redacţia ţine să facă cunoscute cititorilor distincţiile acordate unor cadre din sectorul farmaceutic şi contribuţia specialiştilor români la diferite manifestări ştiinţifice internaţionale.

Prof. Gh. Ciogolea a fost ales membru corespondent al Academiei franceze de farmacie.

D. Gr. Constantinescu a fost distins cu premiul Foulon pentru botanică de către Academia de ştiinţe din Franţa, el fiind singurul străin din cei aproape 300 de laureaţi ai acestei Academii pe 1964.

Prof. Gh. Niculescu a primit o serie de distincţii drept preţuire a lucrărilor prezentate la mai multe Congrese internaţionale, la care a participat ca delegat al ţării noastre. El este membru în Comitetul permanent de conducere a Asociaţiei internaţionale de Talasoterapie din Paris, membru de onoare al Societăţii medicale italiene de hidroclimatologie şi membru titular al Societăţii de terapeutică din Paris.

Aceste distincţii onorează medicina românească, căreia prof. Gh. Niculescu îi aparţine prin profesiunea sa, dar onorează deopotrivă şi învăţămîntul farmaceutic românesc în cadrul căruia îşi desfăşoară activitatea de aproape 3 decenii.

Conf. Gh. Herman şi şef de lucrări I. Ciulei au primit diferite distincţii din partea R. D. Vietnam pentru contribuţia lor la valorificarea florei medicinale, la organizarea învăţămîntului farmaceutic şi la ridicarea de cadre în R. D. Vietnam.

Este o mare satisfacţie să vedem că şi cadrele noastre tinere sînt onorate cu distincţii de forurile ştiinţifice străine. Astfel, şeful de lucrări Ştefan Tămăşdan — datorită activităţii sale meritorii în unul din laboratoarele Sorbonei — a fost ales, de curînd, membru al Societăţii franceze de chimie biologică.

Menţionăm, de asemenea, pe profesorul D. Ştefănescu prin străduinţele căruia s-a fundamentat poziţia Societăţii noastre de farmacie în cadrul F.I.P., precum şi pe prof. P. Ionescu-Stoian şi conf. V. Zota care, în ultimii ani, au reprezentat ţara noastră la diferite manifestări farmaceutice internaţionale, unde au prezentat comunicări reprezentînd contribuţii la patrimoniul ştiinţei şi practicii.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 7, anul 1965

Metode folosite în toxicologia chimico-judiciară

G. BORŞ
Institutul medico-judiciar, Bucureşti

Otrăvirile sînt cunoscute dintr-o foarte îndepărtată antichitate şi secole de-a rîndul diagnosticarea lor a fost făcută numai pe baza simptomelor prezentate de victimă şi *post mortem* a leziunilor observate la autopsie.

Pentru a ilustra starea înapoiată în care se găsea chimia judiciară pe la mijlocul secolului al XVII-lea, redăm buletinul de analiză eliberat de Guy Simon, din Paris, însărcinat cu expertiza în afacerea Saint-Croix-Marchiza de Brinvillier (1666), în care arăta astfel mersul analizei „aruncînd cîteva picături din lichidul de cercetat în ulei de tartru şi apă de mare, pe fundul vasului nu s-a depus nici un precipitat. Prin evaporare pe baia de nisip nu se găseşte nici o substanţă acidă sau aspră la limbă şi aproape de loc săruri fixe. Otrăvind aminale (porumbei, cîini şi cobai) şi făcîndu-le autopsia, nu am găsit decît puţin sînge coagulat în ventriculul inimii şi administrînd unei pisici din soluţie amestecată cu măruntaie de berbec, aceasta a vomitat şi după ½ oră moare". În concluzie, Guy Simon arată că este vorba de „o otravă teribilă, drăcească şi de nedescoperit".

Abia pe la începutul secolului al XVII-lea, datorită progreselor în domeniul chimiei, au putut fi făcute primele investigaţii pentru cercetarea otrăvurilor, aplicîndu-se unele reacţii de recunoaştere din chimia analitică.

Unele din primele încercări au fost făcute în Germania (1694), prilejuite de falsificarea unor vinuri care fiind acre şi neconsumabile au fost îndulcite în mod fraudulos prin tratare cu litargă (oxid de plumb).

Consumul unor astfel de băuturi a provocat accidente saturnice, ceea ce a impus cercetarea şi stabilirea mijloacelor de punere în evidenţă a plumbului în vin.

Johann Vicarius, din Freiberg, este primul care pentru determinarea plumbului a recomandat tratarea vinului cu carbonat de calciu sau de amoniu, iar ulterior, în 1697, Göckel din Ulm propune tratarea vinului suspect cu 10—12 picături de „Oleo vitrioli rectificatissimo" (acid sulfuric).

Această problemă, preocupînd pe savanţii din Württenburg, în anul 1707 Immanuel Weissmann susţine o dizertaţie avînd ca subiect „Cercetarea vinului falsificat cu litargă", lucrare care, cu drept cuvînt, este considerată ca prima care abordează o temă de analiză toxicologică.

Pentru cercetarea plumbului din vin Weissmann recomandă un reactiv constituit din Auripigment (sulfură de arsen) și piatră de var. Această probă, cunoscută sub denumirea de „reacție Württenburg pentru vin", a fost oficializată ulterior pentru astfel de cercetări.

În a doua jumătate a secolului al XVIII-lea farmacistul Samuel Hahnemann — creatorul homeopatiei, care la începutul carierei sale s-a ocupat cu probleme de toxicologie — înlocuiește auripigmentul toxic, din cauza impurităților (As_2O_3), cu sulfura de calciu.

Concomitent, în Franța, problema a fost studiată de Fourcroy, care a propus folosirea apei hidrosulfurate.

Observația atentă a acestei reacții a contribuit, după 50 de ani, la realizarea cercetării sistematice calitative a metalelor din grupa hidrogenului sulfurat (Fresenius).

În afară de plum, arsenul era otrava cea mai des folosită în acele timpuri și cu toate progresele realizate de chimia analitică prin lucrările lui Tabern Bergmann (inițiatorul analizei metalelor din mediu acid), identificarea lui din cadavru se făcea numai după mirosul caracteristic — infect de cacodil pe care îl dădea conținutul stomacal al victimei cînd era aruncat pe cărbuni aprinși.

Bazat pe această reacție, Hahnemann (1786) publică prima monografie „Asupra otrăvirilor cu arsen. Cercetarea și determinarea lui pentru Justiție", lucrare în care autorul indică izolarea toxicului din conținutul stomacal prin extracție cu apă acidulată cu acid clorhidric, apoi tratarea cu hidrogen sulfurat, reducerea sulfurii pe cărbuni aprinși și identificarea arsenului prin mirosul de cacodil.

Rezolvarea identificării arsenului în chimia toxicologică este datorită lui James Marsh, chimist englez, care, în 1836, a preconizat o metodă și a imaginat un aparat în care, cu ajutorul hidrogenului născînd, transformă combinațiile oxigenate de arsen în hidrogen arseniat, care, prin descompunere la cald, depune arsenul metaloid sub formă de oglindă. Metoda a fost perfecționată un an mai tîrziu de Liebig.

Pentru izolarea arsenului din organele cadaverice, tehnica era greoaie fiindcă nu exista încă o metodă de distrugere a materiilor organice, ceea ce au realizat Fresenius și Babo (1844), dînd o tehnică de mineralizare bazată pe acțiunea oxidantă a clorului gazos ($HCl + KClO_3$).

Dacă pînă în 1845 determinarea unor dintre otrăvurile minerale și-a găsit o oarecare rezolvare, nu același lucru se poate spune despre cercetarea otrăvurilor de natură organică.

Deși morfina a fost descoperită în 1804, totuși identificarea ei cu ajutorul acidului azotic este descrisă pentru prima oară abia în 1821 de către Orfila, părintele toxicologiei, care în „Traité des poisons" arată formele caracteristice ale cristalelor, indicînd, în același timp, primele exemple de reacții microchimice.

Descoperirea ulterioară a celorlalți alcaloizi și cercetarea lor în viscere nu a putut fi valorificată decît în 1851, cînd Jean Servais Stas, cu ocazia unui proces celebru de otrăvire cu nicotină (afacerea Bocarmé), stabilește metoda pentru izolarea alcaloizilor, metodă îmbunătățită în 1856 de Julius Otto și perfecționată apoi de către Ogier și care, după aproape 115 ani, este folosită cu succes și astăzi în laboratoarele de

specialitate pentru cercetarea chimico-toxicologică a otrăvurilor de natură organică.

În cei 300 de ani care s-au scurs de la primele începuturi ale analizei toxicologice și pînă astăzi, datorită dezvoltării industriei, s-a îmbogățit arsenalul terapeutic cu un imens număr de medicamente și s-au sintetizat sute de substanțe chimice pentru combaterea dăunătorilor în agricultură, ceea ce a avut ca consecință și progresul chimiei toxicologice, care și-a însușit și perfecționat tehnicile chimiei analitice moderne.

În urma marilor progrese realizate în domeniul fizico-chimiei, sînt astăzi folosite metode fizice chimice de mare sensibilitate și precizie pentru cercetarea prin dializă (a coloranților, nitriților și nitraților alcalini etc.) și prin electridializă (pentru cercetarea barbituricelor, alcaloizilor și unor otrăvuri minerale), de separare și purificarea alcaloizilor cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni etc.

Polarografia și oscilopolarografia și-au găsit aplicație în chimia toxicologică prin dozarea anestezicelor locale, a barbituricelor, pentru dozarea rapidă a unor alcaloizi și a unor metale (Pb, Tl, Zn etc.) din material biologic.

Cromatografia pe hîrtie a fost folosită pentru separarea alcaloizilor de ptomaine, pentru determinarea pesticidelor fosforate și pentru determinarea taliului, bismutului și a altor otrăvuri minerale în expertiza chimico toxicologică.

Prin cromatografie în strat subțire și în gel s-a putut pune în evidență prezența hipnoticelor, a unor metale ca Tl, Pb, Hg, Cu, As, Bi, și Sb în mediile biologice, iar cromatografia pe placă a fost întrebuințată pentru determinarea meprobamatului.

Cromatografia în fază gazoasă și-a găsit aplicații la determinarea unor gaze toxice conținute în sînge (CO), a unor pesticide organofosforice, a alcoolului în sînge și salivă și a unor medicamente (alcaloizi, barbiturice, amine simpaticomimetice, tranchilizante etc.) din mediile biologice.

Interferometria și crioscopia s-au dovedit a fi metode simple pentru determinarea concentrației alcoolice în sînge, băuturi alcoolice și în medii biologice.

Electroforeza a permis izolarea și identificarea ursolilor din părul vopsit.

Spectrofotometria de emisie și absorbție și-au găsit aplicații în chimia judiciară pentru determinarea plumbului, barbituricelor, fluorului, methemoglobinei, alcoolului din sînge și urină etc., iar prin activarea neutronică s-a putut determina arsenul în unghii, peri, dinți, piele, ca și din lichidele biologice.

Cercetările au arătat că prin combinarea mai multor metode fizicochimice (spectrofotometria în I.R. cu cromatografia în strat subțire, cromatografia cu sublimarea, cromatografia în fază gazoasă cu titrarea nitroculometrică etc.) s-a putut determina prezența pesticidelor reziduale în alimente și au putut fi separate barbituricele din mediile biologice și în fine, radiocristalografia și-a găsit aplicații în determinarea *in vivo* a fluorului în substanța osoasă.

Dintre metodele moderne mai sus amintite, în cadrul laboratoarelor Institutului de cercetări științifice medico-judiciare și cel de toxico-

logie al Facultății de farmacie din București pentru separarea otrăvurilor, au fost aplicate următoarele : dializa pentru cercetarea cloratului de potasiu, nitriților alcalini etc. ; polarografia pentru dozarea plumbului izolat din viscere în cazurile de saturnism, precum și la dozarea atropinei în otrăvirile cu *Atropa belladona.*

S-a realizat izolarea și purificarea unor otrăvuri (Glutetimidă) cu ajutorul cromatografiei pe coloană și pe hîrtie și am folosit rășinile schimbătoare de ioni pentru izolarea și purificarea unor alcaloizi (atropină, morfină, stricnină) din viscere.

Aplicăm astăzi electroforeza pentru cercetarea alcaloizilor (stricnină) în cercetările chimico-toxicologice, iar colorimetria este curent folosită pentru dozarea mai ales a unora dintre otrăvurile organice (atropină, barbiturice, fenoli, glutetimidă, morfină, stricnină etc.), precum și a unor toxici de natură gazoasă (oxizii de azot).

Articol intrat în redacție la 16.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.9:343

FARMACIA
vol. XIII, nr. 7, anul 1965

Cercetări privind sinteza unor noi uretani cu eventuală activitate citostatică (III)

N—(clordifenilsulfon)—uretani—o—substituiți cu radicali avînd peste 4 atomi de carbon

AL. MAVRODIN, D. OȚELEANU, AURORA MORAIT, ELENA LEHENE: V. ZOTTA

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie organică, Facultatea de farmacie, București

Chimioterapia anticanceroasă, problemă dificilă și nerezolvată încă, indică printre substanțele antitumorale folosite și clasa uretanilor, care au o acțiune de frînare asupra tumorilor, inhibînd dezvoltarea carcinosarcomului Walker la șobolani (1). Paterson și colab. (2) au stabilit că uretanii sînt eficace în leucemia cronică și mielomul multiplu, acțiune care se atribuie — se pare — unei inhibiții a respirației celulare.

Trebuie arătat că multă vreme uretanii au fost considerați ca fiind numai cancerigeni (în special pentru plămîni și piele), așa cum au observat Murphy și Sturm (3). Studiile întreprinse ulterior au pus în evidență acțiunea antitumorală și a altor uretani, în special a izopropil- și feniluretanului.

Mecanismul de acțiune a uretanilor nu este încă bine precizat; ei intervin în procesele legate de fiziologia nucleului (mitoză) și biochimia acestuia, adică în metabolismul acizilor nucleici. Alți autori (4), precizînd domeniul de acțiune al uretanilor, susțin că aceștia influențează metabolismul purinic; de asemenea, trebuie avut în vedere și blocarea grupărilor $-NH_2$.

După A. R. Todd (5), uretanii ar acționa similar unei amine care participă la biosinteza nucleotidelor. Rogers (6) consideră că acțiunea inhibitoare a etiluretanului este legată de influența sa asupra sintezei acizilor nucleici. Uretanul acționează mutagen. Aceeași părere au exprimat și E. Boyland și E. Rhoden (7), după care uretanii ar influența metabolismul acizilor nucleici prin inhibarea unor fosfokinaze.

Skipper și colab. (8) consideră că uretanul acționează ca antagonist al unui precursor al acizilor nucleici.

Influența uretanilor asupra mitozelor corespunde, după unii autori (9), într-o anumită măsură cu aceea a colchicinei.

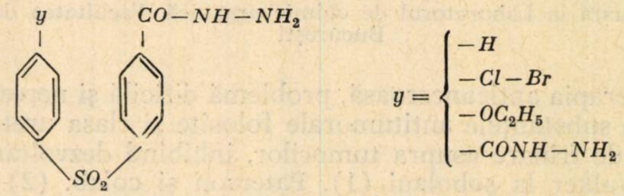
Larionov (10) citează uretanii printre compușii care acționează probabil ca antimetaboliți și susține că acțiunea lor se manifestă numai în stadiile inițiale și mijlocii ale mieloleucozei, fiind ineficace în stadiile mai înaintate, din acest punct de vedere, ei sînt inferiori agenților alchilanți.

În ultimii ani (11), s-a acordat o atenţie deosebită studiului, pe celula vegetală, al proprietăţilor antimitotice ale diverselor clase de uretani : substituiţi la azot, ciclici şi tiouretani ciclici. Aceşti compuşi acţionează printr-o inhibiţie, chiar în stadiul de profază care se manifestă mai întîi printr-o diminuare a activităţii mitotice (acţiune mitodepresivă), apoi prin dispariţia completă a mitozei (acţiune mitostatică, mai întîi reversibilă şi apoi ireversibilă).

Literatura de specialitate (10) indică, în prezent, că uretanii ar inhiba diviziunea celulară, mai ales în unele celule germinative, cum sînt măduva osoasă şi mucoasa intestinală.

În lucrări anterioare (12, 13), au fost arătate cercetările noastre în clasa difenil-sulfonelor, în care se înscriu compuşi cu acţiune chimioterapeutică variată, bacteriostatice, medicamente asociate în tratamentul tuberculozei, contra leprei ca şi în tusea convulsivă.

Produşii sintetizaţi aparţinînd clasei difenil-sulfon-hidrazidelor p-substituite corespund următoarei formule generale de structură :



Avînd în vedere acţiunea terapeutică marcată a derivaţilor p-substituiţi ai difenilsulfonei, dintre care unul din substituienţi este neapărat clorul, ca şi importanţa pe care o are acest element în activitatea citostaticelor pe de o parte, iar pe de alta, acţiunea anticanceroasă a uretanilor, ne-am propus să sintetizăm o serie de compuşi, în ipoteza că ar putea mări activitatea antimitotică a uretanilor.

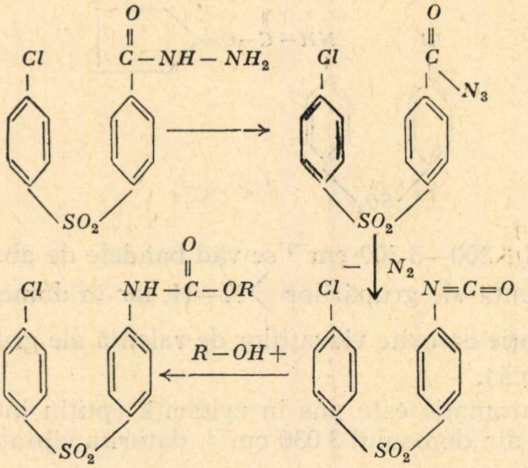
De mai mulţi ani, în laboratorul nostru s-au sintetizat o serie de noi produşi difenilsulfonuretani. Clasa noastră de compuşi are la bază difenilsulfona, pe care s-au grefat în poziţiile p,p' atomul de clor, respectiv gruparea $—NH—\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}—OR$.

Într-o serie de cercetări recente (14, 15), am sintetizat uretani din această clasă, utilizînd alcooli alifatici inferiori cu catena normală şi ramificată, conducîndu-ne după ideea că acţiunea antimitotică a unor produşi anticanceroşi creşte cu numărul de grupări $—CH_2—$ din moleculă.

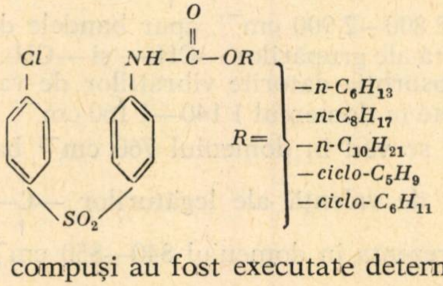
În lucrarea de faţă ne-am propus să extindem cercetările noastre în domeniul uretanilor p-clor-difenil-sulfonei, utilizînd în sinteză alcooli saturaţi cu peste 4 atomi de carbon (alifatici aciclici sau ciclici). Am folosit, astfel, alcooli alifatici aciclitici cu 6, 8 şi 10 atomi de carbon şi alcooli ciclici cu 5 şi 6 atomi de carbon. Am urmărit, în acest fel, influenţa pe care ar exercita-o radicalul asupra moleculei uretanilor difenilsulfonei în vederea precizării unor relaţii între structură şi activitatea mitodepresivă.

Pentru obţinerea acestor compuşi, am pornit de la hidrazida acidului difenil-sulfon-p-clor-p'-carboxilic, care a fost transformată în azidă. Acesta este un produs alb, cu punct de topire net şi se descompune vio-

lent, cu degajare de azot prin încălzire în jurul punctului de topire. Azida obţinută a fost supusă unei degradări Curtius ; lucrînd în soluţie cu diferiţi alcooli, am obţinut uretanii respectivi cristalizaţi :



Am stabilit, astfel, condiţiile de preparare a cinci uretani noi, care nu au fost găsiţi citaţi în literatura chimică, corespunzînd următoarei formule generale de structură :



Asupra acestor compuşi au fost executate determinările cantitative necesare.

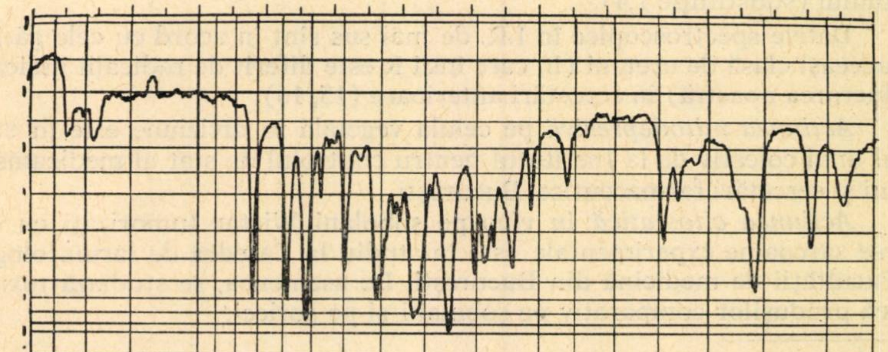
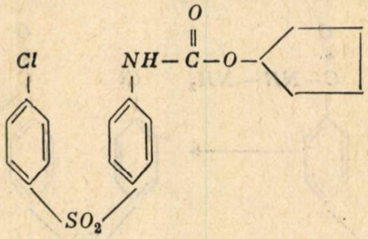


Fig. 1

Analiza spectrală în I.R. [1] a confirmat constituţia acestor compuşi. Redăm un exemplu, celelalte fiind asemănătoare.



În domeniul 3 200—3 300 cm^{-1} se văd bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor >N—H, iar în domeniul 1 720 cm^{-1} bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor >C=O (din catena amidică).

Caracterul aromatic este pus în evidenţă (puţin intens) prin bandele de absorbţie din domeniul 3 030 cm^{-1}, datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor —C—H, şi din domeniul 1 500—1 600 cm^{-1}, datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor —C=C—.

În domeniul 2 800—2 900 cm^{-1}, apar bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor —CH_2— şi —CH_3.

Bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor —SO_2— sînt prezente în domeniul 1 140—1 160 cm^{-1}

De asemenea, se văd în domeniul 760 cm^{-1} bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale legăturilor —C—Cl.

Se observă prezenţa în domeniul 840—850 cm^{-1} a bandelor de absorbţie datorite vibraţiilor de deformare a legăturilor —C—H în afara planului (substituţie 1,4).

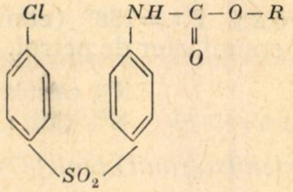
Datele spectroscopice în I.R. de mai sus sînt în acord cu cele găsite în aceeaşi clasă de uretani (în care însă R este diferit de radicalii indicaţi în lucrarea noastră) în cercetări anterioare (15, 16).

Acţiunea mitodepresivă pe celula vegetală în diviziune este în studiul unui colectiv de la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti.

Acţiunea citostatică in vivo pe şobolani Wistar tumorizaţi cu diverse sarcoame experimentale este în studiu la Catedra de farmacologie a Facultăţii de medicină din Bucureşti. De asemenea, se studiază toxicitatea produşilor comparativ pe şobolani şi pe şoricei.

---

[1] Determinările au fost efectuate cu un spectrofotometru infracord Perkin-Elmer pentru infraroşu de către dr. M. Sterescu de la Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, Bucureşti (Ministerul Industriei Petrolului şi Chimiei).



Tabelul 1

Nr.	R.	Formula brută	Rd.	P.t.	N%	
					Calculat	Găsit
XI	$-n-C_6H_{13}$	$C_{19}H_{22}O_4NSCl$	71 %	166°	3,53	3,60
XII	$-n-C_8H_{17}$	$C_{21}H_{26}O_4NSCl$	91,3 %	159—160°	3,30	3,34
XIII	$-n-C_{10}H_{21}$	$C_{23}H_{30}O_4NSCl$	78,5 %	161—162°	3,11	3,24
XIV	$-$ciclo$-C_5H_9$	$C_{18}H_{18}O_4NSCl$	76,2 %	188°	3,68	3,78
XV	$-$ciclo$-C_6H_{11}$	$C_{19}H_{20}O_4NSCl$	90 %	209—210°	3,55	3,69

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Hidrazida acidului difenil-sulfon-4-clor-4'-carboxilic ca şi azida corespunzătoare au fost obţinute după metodele descrise în lucrări anterioare (12).

(XI) *N[4-(4'-clorfenilsulfonil)-fenil]-O-n-hexiluretan*

Se solvă la cald 0,50 g azidă a acidului difenilsulfon-4-clor-4 -carboxilic în 5 ml alcool n-hexilic. Se încălzeşte la reflux timp de 15 minute, se filtrează fierbinte şi se lasă la rece la cristalizat. S-au obţinut 0,32 g substanţă. Rd. = 71 % P. t. = 166° (ligroină).

Solubil în alcool în dioxan la cald, insolubil în apă.

$C_{19}H_{22}O_4NSCl$	N% calculat : 3,53
greutatea moleculară = 395,51	N% găsit : 3,60

Uretanii următori au fost sintetizaţi, folosind aceeaşi metodă.

(XII) *N[4-(4'-clorfenil-sulfonil)-fenil]-O-n-octiluretan.*

Se obţine cu Rd. = 91,3 % P.t. = 159—160°. Solubil în eter, cloroform, insolubil în apă, alcool, benzen, ligroină.

$C_{21}H_{26}O_4NSCl$	N% calculat : 3,30
greutatea moleculară = 423,5	N% găsit : 3,34

(XIII) *N[4-(4'-clorfenilsulfonil)-fenil]-O-n-deciluretan.*

Se obţine cu Rd. = 78,5 % P.t. = 161—162° (etanol). Solubil în majoritatea solvenţilor organici, insolubil în apă, eter de petrol.

$C_{23}H_{30}O_4NSCl$	N% calculat : 3,11
greutatea moleculară = 451,5	N% găsit: 3,24

(XIV) *N[4-(4'clorfenilsulfonil)-fenil]-O-ciclopentiluretan*

Se obţine cu Rd.=76,2% P.t.=188° (etanol). Solubil în acetonă, eter etilic, insolubil în apă, etanol, eter de petrol.

$C_{18}H_{18}O_4NSCl$	N% calculat:	3,68
greutatea moleculară=379,63	N% găsit:	3,78

(XV) *N[4-(4'-clorfenilsulfonil)-fenil]-O-ciclohexiluretan*

Se obţine cu Rd.=90% P.t.=209—210° (etanol). Solubil în acetonă, cloroform, acid acetic. Insolubil în apă, eter de petrol, ligroină.

$C_{19}H_{20}O_4NSCl$	N% calculat:	3,55
greutatea moleculară=393,5	N% găsit:	3,69

CONCLUZII

Continuînd cercetările noastre în clasa uretan-difenilsulfonelor, cu eventuală acţiune citostatică, am expus, în prezenta lucrare, sinteza a 5 noi derivaţi, N-(clor-difenilsulfon)-O-substituiţi cu radicali avînd peste 4 atomi de carbon.

Produşii au fost obţinuţi prin aplicarea reacţiei de degradare Curtius asupra azidei acidului difenilsulfon-4-clor-4'-carboxilic în mediu de alcooli alifatici aciclici cu 6, 8, 10 atomi şi alcooli ciclici cu 5, 6 atomi de carbon.

Analiza spectrală în infraroşu a confirmat constituţia acestor compuşi.

Este în studiu acţiunea mitodepresivă pe celula vegetală la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, iar acţiunea citostatică *in vivo* la Catedra de farmacologie a Facultăţii de medicină, Bucureşti.

BIBLIOGRAFIE

1. HADDOW A., SEXTON W. A. — *Nature,* 1946, nr. 157, p. 500.
2. PATERSON A. E., HADDOW A. — *Lancet,* 1946, nr. 1, p. 677.
3. MURPHY K. B., STURM E. — *Cancer Res.,* 1947, nr. 7, p. 417.
4. EULER HR. — *Arch. Kemi,* 1959, nr. 16/oct.
5. TODD A. R. — *Acta haematol.,* 1948, nr. 1, p. 225.
6. ROGER S. — *J. exp. Med.,* 1957, vol. 105, p. 279 şi BOYLAND E. — *Brit. med. Bull.,* 1958, nr. 14, p. 153.
7. BOYLAND E., RHODEN E. — *Biochem J.,* 1949, vol. 44, p. 528—531.
8. SKIPPER H. E. — *Cancer,* 1949, nr 2, p. 475.
   SKIPPER H. E., CHAPMAN J. B., BELL M. — *Carcer Res.,* 1951, nr. 11, p. 109.
9. DEYSSON G. — *C. R. Acad. Sci. (Paris),* 1944, vol. 218, 266.
10. LARIONOV A. — Chimioterapia tumorilor maligne, 1963.
11. DEYSSON G., TRUHAUT R. — *C. R. Acad. Sci. (Paris),* 1957, vol. 244, p. 2 189—2 191.
12. MAVRODIN AL., ZOTA V., STOENESCU MANON, OŢELEANU D. — *Pharm. Zentralh.,* 1956, vol. 9, p. 853.
13. MAVRODIN AL., ZOTA V., STOENESCU MANON, OŢELEANU D. — *Pharm. Zentralh.,* 1957, vol. 10, nr. 96, p. 509.
14. MAVRODIN AL. şi colab. — *Farmacia (Buc.),* 1961, nr. 3, p. 129.
15. ZOTA V., OŢELEANU D., MORAIT AURORA, CHIRIŢĂ C., CHILIBON ELENA, MAVRODIN AL. — *Farmacia (Buc.),* 1963, nr. 2, p. 93.
16. MAVRODIN AL. şi colab. — *Pharmazie,* 1964, nr. 7, p. 448.

Articol intrat în redacţie la 2.III.1965.

Indicele de clasificare: 615.771.7:547.495

FARMACIA
vol. XIII, nr. 7, anul 1965

Flora medicinală spontană din Raionul Cîmpulung

R. ZITTI, MARCELA GHEORGHIU

Lucrare efectuată în cadrul Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

În cursul anului 1963, s-au efectuat cercetări amănunțite în legătură cu plantele medicinale existente în flora spontană a Raionului Cîmpulung din Regiunea Suceava. Totodată s-au întocmit și lucrările respective pentru cartarea acestor plante.

Reprezentarea grafică cantitativă a plantelor medicinale pe schița geografică care însoțește lucrarea s-a făcut aplicînd metoda cercurilor de mărimi diferite cuprinzînd sectoare proporționale cu cantitățile de materie primă ce se obține din fiecare stațiune naturală de plante medicinale. Cantitățile evaluate sînt aproximative și exprimate în kilograme de produs uscat.

Fiecare specie medicinală este reprezentată în sectoarele de cerc respective printr-o culoare și un semn convențional prealabil ales.

Metoda de lucru și criteriile stabilite pentru publicațiile similare anterioare (1, 2, 7) au fost respectate și în lucrarea de față.

CONSIDERAȚII GENERALE GEOGRAFICE ȘI GEOLOGICE

Raionul Cîmpulung se mărginește spre nord cu Uniunea Sovietică și Raionul Rădăuți, spre est cu raioanele Rădăuți și Gura Humorului, spre sud și vest cu Raionul Vatra Dornei.

Raionul Cîmpulung cuprinde bazinul superior al Moldovei și al afluentului ei principal, Moldovița.

Principalele căi de comunicație ale raionului sînt căile ferate Suceava—Vatra Dornei, Vama—Moldovița și Pojorîta—Fundul Moldovei și șoseaua națională Suceava—Vatra Dornei. Rețeaua de căi de comunicație este completată de șoselele Rădăuți—Cîmpulung, Vama—Moldovița—Argel și Pojorîta—Izvoarele Sucevei.

Relieful raionului este în general muntos și accidentat, masivele muntoase cele mai înalte, Giumalăul (1 857 m) și Rarăul (1 653 m) aflîndu-se în sudul raionului. În centrul raionului se află lanțul muntos Obcina Feredeului (care desparte bazinul superior al Moldovei de bazinul Moldoviței), cu vîrfurile principale Pășcanul (1 483 m) și Păușa (1 376 m).

Substratul geologic este constituit în Valea Moldovei din cretacicul inferior, care cuprinde și masivele Rarău și Giumalău. În partea de sud a raionului se infiltrează roci de șisturi cristaline, care formează, în mare majoritate, substratul geologic al raionului Vatra Dornei. În partea

vestică a raionului se observă roci din permo-carbonifer, formînd o bandă îngustă orientată aproximativ nord-sud. Bazinul Moldoviţei cuprinde, în cea mai mare parte, un substrat geologic de origine paleogenă.

PLANTELE MEDICINALE ÎN ORDINEA CLASIFICARII SISTEMATICE ŞI CANTITĂŢILE DE MATERIE PRIMĂ (în kg)

Parmeliaceae

Centraria islandica (tal). Total=1 000
Giumalău (1 000)

Usneaceae

Usnea barbata (tal). Total=5 100
Valea Putnei spre Giumalău (100), Obcina ursului (5 000).

Lycopodiaceae

Lycopodium clavatum L. (spori). Total=35
Slătioara (20), Dealul Dragoşa (10), v. Porcescu (3), v. Benea (1), v. Putna-Săcrieş (1).
Lycopodium annotinum L. (spori). Total=29
Valea Putnei spre Giumalău (1), v. Botoşel (4), v. Deiţa (1), v. Paltin (3), v. Roşoasa (6), v. Demăcuşa (4), v. Corhana (10).

Equisetaceae

Equisetum arvense L. (iarba). Total=5 200
Vama (800), Molid (800), v. Belţag (300), v. Tocila (500), v. Tiniş (500), v. Boului (500), v. Ciumîrna (1 000), Fundul Moldovei (300), v. Putnei spre Giumalău (500).

Polypodiaceae

Dryopteris filix mas (rizom). Total=33 700
Valea Salatruc, Ciocan şi Gavriloiu (1 000), v. Boului (2 000), v. Mesteacăn (1 000), v. Belţag (1 000), v. Tocila (500), Valea Putnei (2 000), v. Tiniş (1 000), v. Ciumîrna (1 000), Fundul Moldovei (3 400), v. Delniţa (500), v. Porcescu (2 000), v. Breaza (1 000), Deia şi Deiţa (1 000), v. Frumosul (1 000), v. Dragoşa (1 300), v. Paltin (2 000), v. Raşcova (2 000), v. Lunguleţ (1 000), v. Vîlcan (1 000). v. Demăcuşa şi Corhana (8 000).

Urticaceae

Urtica dioica L. (frunze). Total=58 000
Cîmpulung şi Runcu (1 000), v. Salatruc, Ciocan şi Gavriloiu (1 000), v. Sadova (1 500), v. Belţag (500), v. Tocila (700), v. Dobra (500), Valea Putnei (500), v. Tiniş (1 000), v. Boului (1 000), v. Ciumîrna (2 000), dealul Dragoşei (500), Fundul Moldovei (12 800), v. Delniţa şi Ursoaia (3 000), v. Botoşel spre Obcina Ursului (5 000), Breaza (2 500), v. Benea (1 500), v. Lucava Mare (500), v. Lucava Mică (1 000), v. Suliţa (1 000), v. Neagra (1 000), v. Porcescu (5 000), v. Bobeica (1 000), v. Frumosul (1 000), v. Deia (1 000), v. Dragoşa Prislop (1 000), v. Paltin (3 000), Pălămănia (1 000), v. Raşcova (1 000), v. Lunguleţ (1 000), Moldoviţa (500), v. Dobu (1 000), v. Putna-Săcrieş (2 000), v. Demăcuşa (1 000).

Hypericaceae

Hypericum perforatum L. (iarba). Total=1 500
v. Pojorîta (100), v. Dobra (100), Dealul Dragoşei (100), v. Sadovei (300), Fundul Moldovei (100), v. Delniţa spre Ursoaia (100), v. Botoşel spre Obcina Ursului (100), Izvoarele Sucevei (100), Lucina (100), Lucava Mică (200), v. Suliţa (100), v. Breaza (100).

Rosaceae

Rubus idaeus (frunze). Total=35 000
v. Tiniş (500), Dealul Bediolca (1 000), Valea Putnei spre Giumalău (500), Fundul Moldovei (2 500), v. Orata (500), v. Botoşel (500), Lucava Mare (500), Munţii Ştirbu şi Găina (2 000), v. Neagra (3 000), v. Porcescu (2 000), v. Breaza (1 500), v. Benea (500), v. Deiţa (5 000), v. Paltin (2 000), v. Roşoasa (3 000), v. Dobra (1 000), v. Putna-Săcrieş (1 000), v. Demăcuşa (5 000), v. Corhana (3 000).

Filipendula hexapetala Gilb (flori). Total=2 000
Adam şi Eva (200), v. Boului (400), v. Belţag (200), Molid (200), Valea Putnei (300), v. Dragoşa (200), v. Sadova (500).

Filipendula ulmaria (L) Maxim. (flori). Total=7 000
v. Tiniş (300), Fundul Moldovei (1 700), Valea Putnei spre Giumalău (1 000), v. Delniţa (300), v. Botoşel (1 200), Lucava Mare (300), Lucava Mică (200), v. Suliţa (200), v. Neagra (200), v. Bobeica (200), v. Porcescu (300), v. Benea (200), v. Breaza (200), v. Demăcuşa (200), v. Corhana (500).

Alchemilla vulgaris L. (iarba). Total=11 000
v. Botoşel (10 000), Obcina Ursului (1 000).

Fragaria sp. (frunze). Total=7 600
Izvorul Giumalăului (300), v. Boului (500), v. Dobu (500), Valea Putnei (500), v. Ciumîrna (300), Fundul Moldovei (1 200), Botoşel (400), Obcina Ursului (500), Lucava Mică (300), v. Neagra (300), v. Bobeica (500), v. Breaza (500), v. Deiţa (1 000), v. Dobu (300), v. Demăcuşa (500).

Potentilla anserina L. (iarba). Total=18 100
Cîmpulung (1 500), Runcu (1 000), v. Corlăţeni (1 000), v. Slătioara (1 500), Molid (1 500), v. Salatruc (500), Vama (1 000), Prisaca Dornei (1 000), Pojorîta (1 000), Cîmpulung-Măgura (500), Sadova (1 500), v. Boului (1 000), v. Deia (1 000), Plaiul Tătarilor (500), Valea Putnei (500), v. Neagra (500), v. Breaza (500), v. Porcescu (500), Deiţa (600), Moldoviţa (1 000).

Potentilla erecta (L) Hampe (rizom). Total=4 900
Valea Putnei (400), v. Ciumîrna (300), Dealul Dragoşei (200), v. Sadova (300), Fundul Moldovei (1 700), v. Orata (200), v. Botoşel (1 200), Lucava Mică (200), Lucina (200), Cruhla (200).

Leguminosae

Trifolium repens L. (flori). Total=10 000
v. Sadova (500), Valea Boului (1 000), Vama (300), v. Dobra (200), Valea Putnei (800), v. Tiniş (500), v. Ciumîrna (1 000), v. Boului la Trifu (400), Fundul Moldovei (600), Valea Putnei spre Giumalău (500), Obcina Ursului (2 500), v. Botoşel (500), Lucava Mică (500), v. Bobeica (500), v. Porcescu (200).

Umbelliferae

Carum carvi L. (fructe). Total=7 250
Cîmpulung-Runcu şi Măgura (200), Sadova (100), Muntele Ţepeş (200), v. Mesteacăn (200), v. Belţag (100), v. Tocila (100), Vama (100), Deia (100), v. Dobra (100), Valea Putnei (800), Plaiul Tătarilor (300), v. Tiniş (400), v. Boului (800), v. Ciumîrna (1 800), Dealul Dragoşei (300), Valea Putnei spre Giumalău (100), Fundul Moldovei (250), Botuş (100), v. Botoşel (350), v. Benea (200), Lucina (100), Lucava Mare (100), v. Suliţa (50), v. Neagra (100), v. Bobeica (200), v. Breaza (100).

Primulaceae

Primula officinalis (L.) Hill. (rădăcina). Total=3 000
Cîmpulung-Runcu, Bodea, Măgura (800), v. Corlăţeni (200), Valea Seacă (500), de la Rarău spre Slătioara (500), Izvorul Alb-Rarău (200), v. Mesteacăn (200), Molid (100), Fundul Moldovei (300), v. Delniţa (200).

Ericaceae

Vaccinium myrtillus L. (frunze). Total=80 000
Slătioara (1 000), Izvorul Alb-Rarău (1 000), Giumalău (10 000), v. Boului şi la Păuşa (1 000), Muntele Tomnatic (2 000), Valea Putnei (5 000), v. Ciumîrna (5 000),

Fundul Moldovei (6 000), Valea Putnei spre Giumalău (2 000), v. Delnița și Ursoaia (4 000), v. Orata (1 000), v. Botoșel și Obcina Ursului (10 000), Botoșelul Mare (10 000), Lucava Mică (1 000), v. Sulița (2 000), Cruhla (1 000), v. Neagra (10 000), v. Bobeica (3 000), v. Porcescu (2 000), v. Benea (1 000), v. Breaza (1 000), v. Paltin (1 000).

Vaccinum vitis idaea L. (frunze). Total=53 000

Giumalău (500), Valea Putnei (1 000), v. Ciumîrna (1 000), Fundul Moldovei (2 800), v. Botoșel (1 200), Obcina Ursului (10 000), Botoșelul Mare (10 000), v. Sulița (1 000), v. Neagra (5 000), v. Bobeica (5 000), v. Porcescu (3 000), v. Benea (2 000), v. Breaza (2 000), v. Paltin (3 000), v. Putna-Săcrieș (1 000).

Scrophulariaceae

Digitalis grandiflora Mill. (frunze). Total=1 650

v. Mesteacăn (100), v. Tocila (100), Pojorîta (100), v. Boului (500), v. Ciumîrna (200), Dealul Dragoșei (100), Fundul Moldovei (350), Botoșel (200).

Labiatae

Lamium Album L. (flori). Total=280

Cîmpulung (50), Slătioara (50), Molid (50), v. Salatruc spre Vama (30), Prisca Dornei (30), Cîmpulung Mesteacăn (20), Valea Putnei (50).

Thymus sp. (iarbă). Total=50 000

Muntele Bîta (1 500), v. Salatruc spre Vama (1 000), Giumalău (1 000), Gemenea (2 000), Izvorul Giumalăului (1 000), Sadova (4 000), v. Boului (3 000), v. Mesteacăn (2 000), v. Belțag (1 000), v. Tocila (1 000), Vama (1 000), de la Vama spre Deia (1 500), Valea Putnei și Mestecăniș (2 500), v. Ciumîrna (2 500), Fundul Moldovei (11 000), v. Orata (1 000), v. Delnița (2 000), v. Botoșel (2 500), Lucava Mare (1 500), Lucava Mică (1 000), v. Sulița spre Cruhla (1 000), v. Neagra (1 000), v. Porcescu (1 000), v. Breaza (1 000), v. Frumosul (1 000), v. Argel (1 000).

Mentha longifolia (L.) Max. Noth. (iarbă). Total=24 000

v. Salatruc și Ciocan (500), v. Tiniș (500), v. Boului (1 000), v. Ciumîrna (800), v. Sadova (500), Fundul Moldovei (5 000), Valea Putnei spre Giumalău (800), v. Botoșel (1 000), Botuș (1 000), Moldova Sulița (500), Lucava Mare (500), v. Neagra (1 000), Breaza (400), v. Porcescu (500), v. Bobeica (1 000), v. Benea (1 000), v. Deia și Deița (1 500), v. Frumosul (1 000), v. Dragoșa (1 000), v. Pălămănia (500), Argel (1 000). v. Rașcova (500), Moldovița (500), v. Corhana (1 000), v. Vîlcan (500), v. Lunguleț (500).

Plantaginaceae

Plantago major L. (frunze). Total=6 400

Vama spre v. Salatruc (300), Cîmpulung-Mesteacăn (300), v. Belțag (300), v. Tocila (300), v. Dobra (300), Valea Putnei (300), Fundul Moldovei (400), Lucava Mare (300), Breaza (300), v. Neagra (500), v. Porcescu (1 000), v. Benea (300), v. Breaza (500), v. Deia (500), Argel (500), v. Lunguleț (300).

Plantago media L. (frunze). Total=31 100

v. Deia (400), Muntele Bîta (1 300), Valea Seacă-Rarău (1 000), Slătioara (1 100), Molid (500), Izvorul Alb-Rarău (500), Gemenea (1 000), v. Salatruc—Ciocan și Gavriloiu (800), Pojorîta (2 000), Izvorul Giumalăului (500), Cîmpulung-Măgura (700), v. Boului (1 500), v. Mesteacăn (500), v. Belțag (500), v. Tocila (500), Vama (500), v. Dobra (500), Valea Putnei (2 000), Plaiul Tătarilor (500), v. Tiniș (1 500), v. Ciumîrna (1 500), Sadova (1 500), Fundul Moldovei (4 000), v. Orata (500), v. Delnița (500), v. Botoșel (1 000), Breaza (500), Moldova-Sulița (300), Lucava Mare (500), La Hrobi (500), Bobeica (1 000), v. Benea (500), v. Breaza (500), Botuș (500).

Compositae

Bellis perennis L. (flori). Total=6 750

Cîmpulung-Runcu (350), v. Corlățeni (200), Slătioara (600), v. Salatruc Ciocan și Gavriloiu (500), Vama spre v. Salatruc (100), Izvorul Giumalăului (200), v. Mesteacăn (200), v. Tocila (200, v. Belțag (200), Plaiul Tătarilor (200), v. Dobra (200), v. Tiniș (200), v. Ciumîrna (200), v. Sadova (300), Lucava Mare (200), v. Bobeica (200), v. Deia și Deița (500); v. Frumosul (300), Dragoșa (400), v. Paltin (200), v. Rașcova (400), v. Lunguleț (200), v. Putna-Săcrieș (300), v. Vîlcan (400).

Antenaria dioica Gaertn. (iarbă). Total=1 150

Muntele tomnatic (200), v. Mestecăniş (100), Plaiul Tătarilor (200), Dealul Dragoşei (100), v. Botoşel şi Obcina Ursului (200), Botuş (200), v. Delniţa (100), v. Benea (50).

Achillea millefolium L. (iarbă). Total=47 000

Cîmpulung-Deia, Runcu, Măgura (1 000), Prisaca Dornei (1 000), Molid (1 000), v. Salatruc—Ciocan şi Gavriloiu (1 500), Rarău spre Giumalău şi Chiril (1 500), Gemenea (1 000), Pojorîta (800), Sadova (3 000), v. Mesteacăn (1 500), v. Tocila (1 000), Vama (1 000), Plaiul Tătarilor (1 000), Valea Putnei (2 500), v. Tiniş (1 000), Fundul Moldovei (6 700), Valea Putnei spre Giumalău (1 000), v. Delniţa (1 000), v. Botoşel şi Obcina Ursului (3 000), Moldova-Suliţa (1 000), Lucina (2 000), v. Suliţa (1 000), v. Neagra (1 000), Breaza (1 000), v. Porcescu (1 500), v. Bobeica (2 000), v. Benea (1 000), v. Breaza (1 000), v. Deia (1 000), v. Paltin (1 000), v. Raşcova (1 000), v. Putna-Scărieş (2 000).

Tussilago farfara L. (frunze). Total=53 700

Cîmpulung-Deia (1 000), Valea Seacă-Rarău (1 000), v. Salatruc—Ciocan şi Gavriloiu (2 000), Slătioara şi Gemenea (1 000), Sadova (1 400), v. Boului (9 500), v. Belţag (1 000), v. Dobra (1 000), Valea Putnei (1 500), v. Tiniş (2 500), v. Ciumîrna (1 500), Fundul Moldovei (3 900), v. Botoşel şi Obcina Ursului (1 400), Izvoarele Sucevei (1 000), Lucava Mică (1 000), v. Neagra (2 000), v. Bobeica (2 000), v. Benea (1 000), v. Breaza (1 500), v. Deia şi Deiţa (3 000), v. Frumosul (1 000), v. Dragoşa (1 500), v. Pălămănia (1 000), Argel (1 000), v. Raşcova (2 000), v. Dobu (1 000), v. Putna-Săcrieş (1 000), v. Demăcuşa (3 000), v. Corhana (1 000), v. Vîlcan (1 000).

Petasites hybridus (L.) (G. M. Sch.) (stoloni). Total=10 900

Valea Seacă spre Rarău (500), Slătioara (500), v. Sasului (500), v. Salatruc Ciocan şi Gavriloiu (1 200), Izvorul Alb-Rarău (800), v. Dobra (500), v. Ciumîrna (500), Fundul Moldovei (1 400), v. Botoşel (1 500), Gruhla (500), v. Neagra (500), v. Breaza (500), v. Paltin (500), v. Demăcuşa (500), v. Corhana (1 000).

Arnica montana L. (flori). Total=18 600

Muntele Tomnatic (600), Slătioara (200), v. Pojorîta Adam şi Eva (600), Sadova (500), v. Boului (1 700), v. Mesteacăn (200), Plaiul Tătarilor (1 000), Valea Putnei (500), v. Ciumîrna (1 500), Dealul Dragoşei (200), Fundul Moldovei (2 000), v. Delniţa (500), v. Orata (500), v. Botoşel (1 300), Obcina Ursului (500), Lucina (500), Lucava Mică (500), La Hrobi (300), v. Suliţa (500), Gruhla (1 000), v. Neagra (200), v. Bobeica (2 000), v. Breaza (200), v. Benea (200), v. Paltin (200), v. Dobu (200).

Taraxacum officinale L. (rădăcina). Total=5 900

Cîmpulung şi Runcu (1 500), Prisaca Dornei (800), Molid (400), v. Salatruc—Ciocan, Gavriloiu, Vama (1 100), Izvorul Alb-Rarău (400), Slătioara (1 000), Pojorîta (700).

Lilliaceae

Veratrum album L. (rizom). Total=1 300

Valea Seacă-Rarău (200), Rarău-Chiril (200), Slătioara (200), v. Belţag (200), v. Suliţa (500).

Colchicum autumnale L. (seminţe). Total=4 050

Cîmpulung-Runcu, Măgura (200), Muntele Bîta (50), v. Corlăţeni (50), Valea Seacă-Rarău (100), Slătioara (600), Molid (100), v. Salatruc, Ciocan Gavriloiu (250), Izvorul Alb (30), Gemenea (100), Prisaca Dornei (50), Pojorîta (70), v. Boului-Păuşa (150), Muntele Ţepeş (100), v. Mesteacăn (100), v. Belţag (50), Vama-Molid (100), v. Dobra (50), v. Tiniş spre Pojorîta (50), v. Ciumîrna (50), Dealul Dragoşei (100), v. Sadova (300), Fundul Moldovei (200), Botuş şi Breaza (200), v. Neagra (200), v. Porcescu (50), v. Bobeica (100), Moldova-Suliţa (100), v. Benea (50), v. Breaza (200), v. Frumosul (50), v. Dragoşa (100), Argel (50), Moldoviţa (50), v. Demăcuşa (50).

Denumiri populare locale

Ranunculus repens = leuşteanul broaştei ;
Lycopodium sp. = brînca ursului, bungeac ;
Genista tinctoria = zdrob ;
Filipendula ulmaria = Pasacăn ;
Lactuca sp. = iarba tîlharilor ;

Bellis perennis = scînteiuță ;
Antenaria dioica = somnișor ;
Daphne mezereum = cilipchin ;
Sedum maximum = gheață, iarba tîlharilor ;
Ribes rubrum = plătinele ;
Nepeta sp. = poala Sfintei Marii ;
Equisettum arvense = barba ursului ;
Carum carvi = secărică.

CERCETĂRI PRIVIND CONȚINUTUL ÎN PRINCIPII ACTIVI A UNOR SPECII MEDICINALE

S-au ridicat o serie de probe din diferite puncte ale raionului, pentru a fi analizate în laboratoarele Institutului. Rezultatele sînt redate în tabelul 1.

Tabelul 1

Denumirea produsului	Locul și data recoltării		Conținut în principii activi	
Folium Belladonnae	v. Boului	26.VI.1964	0,43 %	alcaloizi totali exprimați în hiosciamină
Folium Belladonnae	v. Sasului	19.V.1964	0,41 %	
Folium Hyoscyami	Prisaca Dornei	21.V.1964	0,022 %	alcaloizi totali exprimați în hiosciamină
Folium Hyoscyami	Molid	19.V.1964	0,020 %	alcaloizi totali exprimați în hiosciamină
Folium Hyoscyami	v. Putnei	30.VI.1964	0,025 %	alcaloizi totali exprimați în hiosciamină
Folium Digitalis grandiflorae	v. Boului	2.VII.1964	0,40 %	Glicozizi totali
Folium Digitalis grandiflorae	Fundul Moldovei	24.VII.1964	0,48 %	Glicozizi totali
Folium Digitalis grandiflorae	Botoșel	28.VII.1964	0,45 %	Glicozizi totali
Flores Achilleae millefolii	Slătioara	19.V.1964	0,27 %	Ulei eteric
Flores Achilleae millefolii	Vama	20.V.1964	0,30 %	Ulei eteric
Flores Achilleae tanacetifoliae	Izvoarele Sucevei	18.IX.1964	0,35 %	Ulei eteric
Fructus Rosae pendulinae	Breaza	19.IX.1964	1,58 %	Acid ascorbic
	Argel	21.IX.1964	1,0 %	Acid ascorbic
Folium Primulae	Cîmpulung-Runcu	16.V.1964	1,23 %	Acid ascorbic
Folium Primulae	Izvorul Alb-Rarău	22.V.1964	1,0 %	Acid ascorbic
Folium Primulae	Mesteacăn	25.VI.1964	1,15 %	Acid ascorbic

Din datele de mai sus, se desprind următoarele : frunzele de mătrăgună au un conținut în alcaloizi totali în cantitate mai mare decît limita prevăzută în Farmacopee. Întrucît această specie este puțin răspîndită în raion, nu s-a determinat conținutul în alcaloizi și la rădăcini ; frunzele de măselariță, recoltate din diferite puncte ale raionului, au un conținut în alcaloizi totali exprimați în hiosciamină sub limita prevăzută de Farmacopee (3); specia de *Achillea tanacetifolia,* care se găsește în cantități apreciabile, conțin ulei eteric fără azulene, în timp ce la specia oficinală uleiul eteric este foarte bogat în azulene ; conținutul în vitamina C la frunzele de *Primula* este la un nivel mediu față de aceleași specii din alte raioane învecinate (5, 4).

CONCLUZII

Cercetările asupra florei medicinale spontane din acest raion în vederea valorificării acesteia ne permit să tragem următoarele concluzii :

1. În raionul Cîmpulung Moldovenesc flora medicinală spontană este bogată şi variată, cuprinzînd cca. 78 de specii ce se pot recolta.

2. Speciile medicinale care reprezintă cantităţi apreciabile ce pot fi recoltate sînt : *Arnica montana, Vaccinium myrtillus, Vaccinium vitis idaea, Dryopteris filix mas, Colchicum autumnale, Lycopodium sp., Tussilago farfara, Rubus idaeus, Carum carvi* etc.

3. Din analiza cantitativă a conţinutului în principii activi din unele specii, reiese că, din punct de vedere calitativ, flora medicinală spontană se situează la un nivel mediu.

BIBLIOGRAFIE

1. ZITTI R., RETEZEANU MARIA — Lucrările conferinţei naţionale de farmacie, Bucureşti, 1958, p. 439
2. BOJOR O. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, nr. 1, p. 51.
3. BOJOR O., RETEZEANU MARIA, MIHAILESCU SILVIA, CONSTANTINESCU C. — Comunicări de botanică, vol. II, partea a II-a, 1963, p. 291.
4. EVDOCHIA COICIU, RACZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962.
5. GAMMERMAN A. F. — Manual de farmacognozie, Ed. de stat, Bucureşti, 1960.
6. PRODAN I. — Flora pentru determinarea şi descrierea plantelor care cresc în România, 1939, Ed. Cartea românească, Cluj.
7. RETEZEANU MARIA, CUCU VIORICA — Acta Botanica Horti Bucurestiensis, 1963, p. 535, fasc. 1.
8. * * * — Flora R.P.R., vol. I—IX, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti.

Articol intrat în redacţie la 14.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.32

RECENZIE

FARMACODINAMIE

Gh. Niculescu, Em. Manolescu, Elena Cristea

Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1965, 324 p.

Manualul de farmacodinamie se adresează în primul rînd studenţilor de la facultăţile de farmacie şi cuprinde datele necesare pentru înţelegerea acţiunii şi utilizării terapeutice a substanţelor medicamentoase. Unele capitole includ şi scurte noţiuni de fiziologie şi fiziopatologie indispensabile pentru înţelegerea mai uşoară a materialului. De asemenea sînt menţionate o serie de noţiuni de control sau cercetare farmacodinamică la unele capitole. Autorii au reuşit să prezinte în mod convingător legătura dintre structura chimică şi acţiunea farmacodinamică a unor clase de compuşi.

Substanțele medicamentoase recent introduse în terapeutică sînt prezentate în legătură cu importanța lor terapeutică și toxicologică, în scopul orientării studenților în literatura de specialitate sau în cercetarea științifică.

În introducere se subliniază importanța pe care o prezintă studiul farmacodinamiei în învățămîntul farmaceutic, absolvenții trebuind să cunoască și să se orienteze asupra utilizării terapeutice a substanțelor medicamentoase, indicațiile, contra-indicațiile și modul de întrebuințare a acestora.

În prima parte este tratată farmacodinamia generală care cuprinde absorbția medicamentelor, transformările suferite de medicamente în organism, modificări produse de medicamente asupra sîngelui și asupra peretelui vascular, distribuirea și retenția, eliminarea medicamentelor, acumularea, doze.

Partea a doua a lucrării cuprinde farmacodinamia specială. Prezentarea medicamentelor se face pe aparate. Un capitol aparte se referă la histamină și antihistaminice. În continuare sînt dezvoltate vitaminele, hormonii, chimioterapicele, chimioterapicele anticanceroase, antisepticele și dezinfectantele.

La fiecare capitol autorii prezintă în mod sistematic o sinteză clară și atrăgătoare a cunoștințelor de bază din domeniul respectiv. Aceasta dovedește bogata experiență personală, consultarea unui vast material bibliografic și strădunța continuă de a da o formă cît mai accesibilă materialului.

Manualul de farmacodinamie tipărit în condiții din cele mai bune de Editura didactică și pedagogică este de mare folos pentru pregătirea studenților. În acelaș timp lucrarea poate fi consultată de specialiștii care lucrează în farmacii, în fabrici de medicamente sau în institute de cercetare.

prof. N. Ioanid

FARMACIA
vol. XIII, nr. 7, anul 1965

Contribuții la studiul valorificării plantei *Rumex alpinus*

Nota a II-a. Dinamica acumulării derivaților antracenici și a taninurilor în organele subterane

L. ÁDÁM, MARGARETA HINTS, Z. KISGYÖRGY

Lucrare efectuată în cadrul Laboratoarelor de farmacie galenică și farmacognozie, I.M.F., Tîrgu Mureș

A. *Dinamica acumulării derivaților antracenici*

În lucrarea anterioară (1) am arătat că rizomii și rădăcinile plantei *Rumex alpinus* L. (ștevia stînelor) conțin cantități însemnate de derivați antracenici. În vederea determinării timpului optim pentru recoltare, am urmărit variația în timp a conținutului în principii active în organele subterane.

Lukic (3), în 1959, a publicat date referitoare la dinamica acumulării derivaților antracenici în exemplare de *Rumex alpinus*, cultivate la Belgrad. Valorile maxime au fost obținute în luna aprilie (3,68% în rădăcini și 2,86% în rizomi), iar cantitățile minime în septembrie (2,02% în rădăcini, 1,46% în rizomi). Conținutul în principii active s-a modificat destul de mult și după sfîrșitul perioadei de vegetație, obținîndu-se un al doilea maximum în luna noiembrie și un minim în ianuarie.

În această lucrare nu sînt însă menționate stadiile de dezvoltare ale plantei la diferite date. Fără aceste specificări, rezultatele obținute la plantele din cultură nu se pot aplica la cele din flora spontană.

Budzik (2), în lucrarea apărută în 1961, se referă deja la diferite stadii de dezvoltare a plantelor: la apariția rozetelor de frunze bazale, la îmbobocire și la maturizarea fructelor.

Valorile cele mai ridicate (3,28% în rădăcini, 3,01% în rizomi) le-a obținut la apariția rozetelor bazale, iar minimele (2,35%, respectiv 2,20%), la începutul înfloririi.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materialul pe care l-am analizat a fost recoltat pe Muntele Mezinul (munții Ciucului), la o altitudine de 1 600 m, din același loc, în luna aprilie (înainte de începutul perioadei de vegetație), în iunie (timpul înfloririi), în septembrie (la coacerea fructelor) și în noiembrie (după sfîrșitul perioadei de vegetație). Determinarea cantitativă a derivaților antracenici am realizat-o prin metoda fotocolorimetrică Auterhoff, modificată de noi (4).

Rezultatele dozărilor sînt prezente în fig. 1.

Dozările le-am efectuat pe cantităţi relativ mai mari de droguri (5—10 kg de produs uscat), pentru a micşora cît mai mult erorile care ar proveni din variaţiile individuale ale plantelor. La probele cuvenite de la exemplare tinere am obţinut aceleaşi rezultate ca la rizomii şi rădăcinile bătrîne.

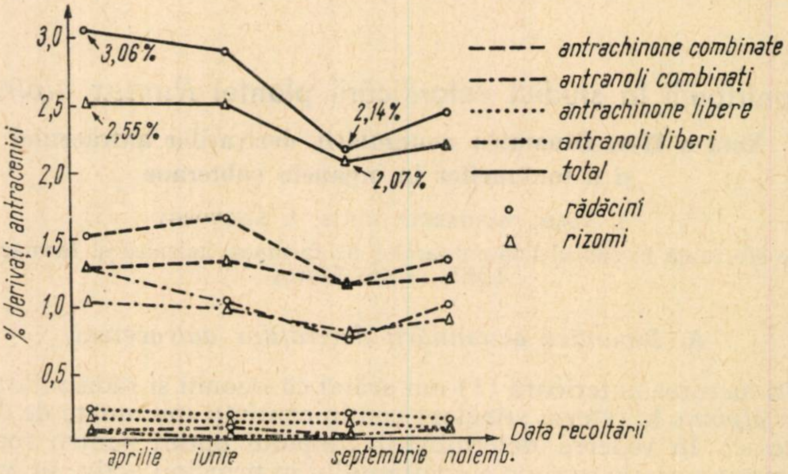


Fig. 1. — Variaţia conţinutului în derivaţi antracenici în organele subterane ale ştevíei în decursul anului 1961.

Datele prezentate în fig. 1 arată că atît în rădăcini, cît şi în rizomi s-au găsit cantităţi maxime de derivaţi antracenici primăvara, înainte de începutul perioadei de vegetaţie.

Procentajul în principii active scade treptat pînă la perioada coacerii fructelor, apoi iar creşte. În toate cazurile s-au găsit cantităţi relativ mici (între 5,3 şi 12,2% faţă de total) de forme libere. Rădăcinile au fost mai bogate în principii active decît rizomii.

Trebuie menţionat că în anul următor (1962), în primele zile ale lunii iulie, în exemplarele recoltate din aceeaşi staţiune (muntele Mezinul), am găsit cantităţi mai mari de derivaţi antracenici (3,225%, respectiv 2,566%) decît la sfîrşitul lunii iunie 1961. Dar în 1962, la 3—4 iulie, plantele încă nu înfloreau, pe cînd în 1961, la sfîrşitul lunii iunie erau deja în plină înflorire.

Rezultatele obţinute la plantele recoltate în iulie 1962, fiind mai ridicate chiar decît cele găsite în exemplarele colectate în aprilie 1961, arată că este verosimil ca de la începutul perioadei de vegetaţie pînă la îmbobocire conţinutul în principii active încă creşte, apoi din timpul înfloririi începe să scadă.

Pentru a putea urmări mai de aproape variaţia cantitativă a principiilor active în decursul anului, precum şi în scopul de a obţine unele date referitoare la cultura ştevíei stînelor, din primăvara anului 1961 am cultivat ştevie în grădina de plante medicinale a I.M.F. din Tîrgu-Mureş.

Din această cultură, începînd din luna octombrie 1961, am recoltat lunar cîte 2 exemplare şi am dozat principiile active.

Valorile obţinute sînt redate în fig. 2.

Din figura 2 reiese că procentajul în principii active a avut valoare maximă în luna aprilie, în perioada premergătoare înfloririi. Aceste valori însă au fost mai mici, decît cele obţinute la drogurile provenite din flora

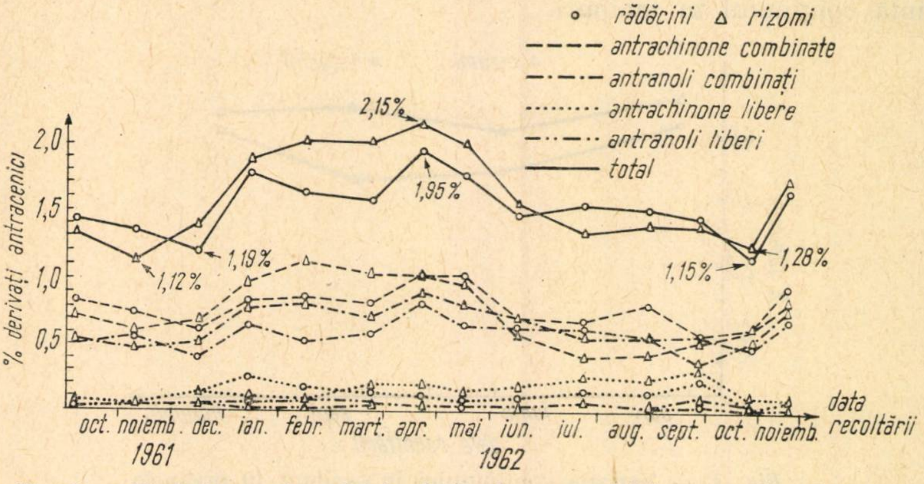


Fig. 2. — Variaţia conţinutului în derivaţi antracenici în organele subterane ale ştevieі cultivată în grădina I.M.F. Tg. Mureş.

spontană. Conţinutul în principii active s-a micşorat pînă toamna. Valorile minime le-am obţinut la drogurile recoltate în luna octombrie, după care conţinutul în derivaţi antracenici a crescut din nou.

Datele obţinute confirmă rezultatele obţinute la drogurile provenite din flora spontană, dovedind că primăvara (înainte de perioada de înflorire) este timpul optim pentru recoltarea organelor subterane ale ştevieі stînelor.

Trebuie remarcat încă faptul, că, în majoritatea cazurilor, la exemplarele provenite din cultură, în rizomi am găsit cantităţi mai mari de principii active decît în rădăcini.

B. *Dinamica acumulării taninurilor*

Avînd acţiune astringentă şi antidiareică, prezenţa taninurilor în drogurile purgative nu este indiferentă. Dat fiind că unele specii de Rumex conţin cantităţi apreciabile de taninuri (5, 6), am dozat substanţele tanante în organele ştevieі stînelor. Rezultatele obţinute arată că organele cele mai bogate în taninuri sînt fructele (5—6%), respectiv inflorescenţa (6—7%), după care urmează rizomul şi rădăcinile.

În prima parte a lucrării am arătat că timpul optim pentru recoltarea organelor subterane ale ştevieі este primăvara, cînd conţinutul în derivaţi antracenici este maxim. Totuşi, s-ar putea întîmpla că, din cauza conţinutului mai redus în taninuri, drogul recoltat într-o altă perioadă să fie mai valoros. În vederea clarificării acestei probleme am determinat conţinutul în taninuri în toate probele de care ne-am folosit la urmărirea acumulării derivaţilor antracenici în decursul anului.

Dozarea taninurilor am efectuat-o prin metoda fotocolorimetrică Mick (4), care se bazează pe colorația ce rezultă din reacția dintre reactivul fosfowolframic (reactiv Folin) și taninuri. Deoarece această reacție de culoare nu este specifică pentru taninuri, se fac două fotometrări: una imediat după extracție, iar cealaltă după ce soluția extractivă a fost tratată cu pulbere de piele. Diferența dintre cele două fotometrări reprezintă conținutul în taninuri.

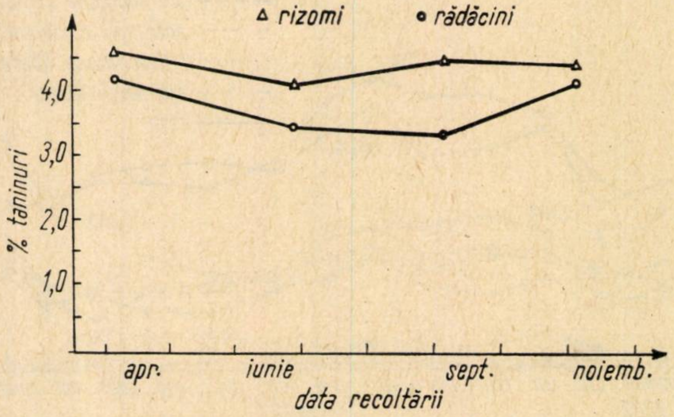


Fig. 3. — Variația conținutului în taninuri în organele subterane ale ștevier în decursul anului 1961.

Curba de extincție am întocmit-o pe baza unor soluții de acid tanic p.a. (Union Chimique Belge), iar pulberea de piele folosită (Standard Hide Powder) a fost cea livrată de firma Baird-Tatloch (London). Fotometrările le-am efectuat cu un fotometru I.O.R., în cuve de 0,5 cm, folosind filtrul spectral S_{72}.

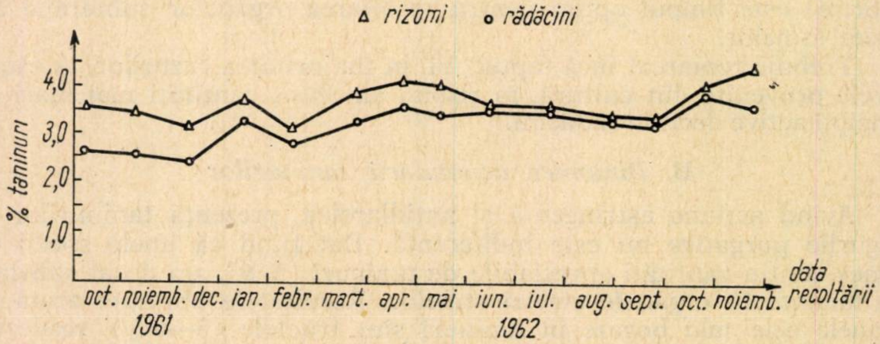


Fig. 4. — Variația conținutului în taninuri în organele subterane ale ștevier cultivată în grădina de plante medicinale I.M.F. Tg. Mureș.

Rezultatele obținute la probele provenite din flora spontană, sînt prezentate în fig. 3, iar în fig. 4 sînt redate valorile referitoare la plantele din cultură.

Din fig. 3 se constată că, drogul recoltat primăvara a fost cel mai bogat în taninuri. Concentrația în tanin este mai redusă în timpul verii,

apoi toamna crește din nou. La probele din cultură (fig. 4) se poate observa aceeași tendință, cu toate că valorile maxime le-am obținut la drogurile recoltate toamna. Trebuie să menționăm, că în toamna anului al II-lea de vegetație, atît rizomii, cît și rădăcinile au fost mai bogate în taninuri decît în toamna anului precedent. Deci, în decursul anului al II-lea, conținutul procentual în taninuri a crescut fenomen pe care nu l-am observat la dozarea conținutului în derivați antracenici.

În toate cazurile am găsit cantități mai mari de tanin în rizomi decît în rădăcini. Drogurile provenite din flora spontană au fost mai bogate în taninuri decît cele din cultură, însă diferențele sînt mai mici decît cele observate la dozarea derivaților antracenici.

Variația cantitativă a taninurilor în decursul anului fiind destul de redusă (mai ales la drogurile provenite din flora spontană), putem afirma că taninurile nu modifică timpul recoltării organelor subterane de *Rumex alpinus* L.

CONCLUZII

1. În decursul anului, în organele subterane ale ștevíei stînelor are loc o variație cantitativă însemnată a derivaților antracenici. Rădăcinile și rizomii conțin cantitate maximă în principii active primăvara, în perioada premergătoare înfloririi.

2. Plantele din cultură au avut un conținut în principii active cu 20—40% mai redus, decît cele din flora spontană. Culturile s-au dezvoltat bine în regiune deluroasă.

3. Conținutul în taninuri atinge două maxime în decursul anului : una primăvara, iar cealaltă toamna. Diferența dintre cantitatea maximă și cea minimă de taninuri nu este atît de mare ca să modifice timpul de recoltare al drogului. În consecință, perioada cea mai corespunzătoare pentru recoltarea organelor subterane de ștevie este primăvara, înainte de înflorirea plantei.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAM L., HINTS M., KISGYÖRGY Z. — Contribuții la studiul valorificării plantei *Rumex alpinus* L. Nota I.
2. BUDZIK V. D. — Dinamika nagromagjennia vilnih i zv'iazanih oksimetilantrahinoniv u șciavlia alpinskogo, *Farm. Zh.*, 1961, vol. 16, p. 52—55.
3. LUKIC P. B. — Antrachinongehalt in Rhizom et Radix Rumicis alpini L., Planta med. (Stuttg.) 1959, vol. 7, p. 400—405.
4. NICK E. — Über eine Mikrobestimmungesmethode für Gerbstoffe mit Hilfe von Hautpulver, Pharm. Industrie, 1953, vol. 15, p. 382—384.
5. OLSZEWSKI Z., BANKOWSKI CZ. — Radix Rumicis Hydrolapathi, jako krajowy surowice garbnikowy, *Acta Polon Pharm.* 1955, vol. 12, p. 121—127.
6. ZNAMESNAIA L. A. — Dinamika nakopleniia dubilnîh veșcestv u șciavelia tupolstnogo (Rumex obtusifolius L.) Rastitelnie sîre, vol. 3, Ed. Ak. Nauk., S.S.S.R., 1952, p. 228—237.

Articol intrat în redacție la 20.IV.1964.

Indicele de clasificare : 615.761.438

RECENZIE

CHIMIE ANALITICĂ CANTITATIVĂ-VOLUMETRIA

C. Liteanu

Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1964, 690 p.

Lucrarea de faţă se află la a patra ediţie şi este destinată studenţilor din învăţămîntul superior care au ca specialitate chimia dar poate fi consultată cu folos şi de studenţii facultăţilor de farmacie şi de specialiştii care lucrează în domeniul controlului medicamentelor. Conţinutul se referă la principalele metode de analiză volumetrică punîndu-se accentul pe partea teoretică a acestor metode. Pe lîngă aceste noţiuni teoretice sînt descrise şi probleme de natură practică care pot orienta pe analişti pentru a adapta metodele respective la cerinţele specifice ale producţiei sau pentru cercetarea ştiinţifică.

În actuala ediţie au fost introduse o serie de metode noi de analiză pentru substanţele organice. De asemenea a fost introdus calculul greutăţilor atomice în funcţie de noile greutăţi atomice adoptate în 1961 de Uniunea internaţională de chimie pură şi aplicată.

Cartea cuprinde şase capitole importante: Generalităţi, Volumetria prin reacţii de neutralizare, Volumetria prin reacţii de oxido-reducere (redox), Volumetria prin reacţii cu formare de precipitate, Volumetria cu formare de complecşi (complexometria), Volumetria prin reacţii cu formare de combinaţii puţin disociate (mercurimetria).

Materialul este prezentat într-o formă clară, uşor accesibilă cuprinde numeroase tabele grafice şi figuri.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 7, anul 1965

Contribuţii la controlul statistic al divizării comprimatelor

V. POPOVICI, A. SCHWEIGER, A. SPITZER

Lucrare efectuată în Laboratorul regional pentru controlul medicamentelor, Timişoara

În practica farmaceutică, un loc important îl ocupă formele farmaceutice divizate. De exactitatea divizării depinde cantitatea de medicament care se administrează bolnavului.

La controlul acestor forme, printre alte caractere, se determină, în mod obligatoriu, greutatea medie şi greutatea dozelor unitare.

În general, în literatură se indică limitele între care trebuie să fie cuprinsă media. În cazul comprimatelor se determină greutatea medie cîntărind un număr diferit de comprimate [30 de bucăţi (4, 5), 20 de bucăţi (2, 3, 5, 12, 13) sau 100 de bucăţi (10)], împărţind apoi greutatea la numărul comprimatelor cîntărite.

Greutatea unei unităţi se obţine cîntărind, pe rînd, un număr determinat de comprimate. Se calculează apoi diferenţa dintre greutatea unui comprimat şi greutatea medie.

Unele Farmacopee indică limitele diferenţei dintre greutatea comprimatelor şi greutatea medie. Astfel F.R. VII prevede faptul că greutatea unui comprimat poate să difere de greutatea medie cu maximum ±6%.

Această metodă prezintă dezavantajul că nu indică decît limitele de variaţie, fără să furnizeze date cu privire la distribuţia lor.

O metodă mai bună o constituie cea care prevede pentru fiecare grupă de comprimate două limite de variaţie a diferenţei dintre greutatea comprimatului şi greutatea medie şi anume o limită pentru 90% din comprimate şi o altă limită pentru 10% din comprimate (3, 9, 10, 11, 12). Avantajul acestui sistem îl constituie faptul că reproduce, în mare, distribuţia statistică a diferenţelor în jurul mediei.

Metoda cea mai bună (7, 8, 15) o constituie cea a exprimării statistice. Aceasta permite să ne facem o imagine asupra repartizării populaţiei, deşi noi controlăm numai un eşantion. După această metodă, limitele de variaţii se exprimă prin coeficientul de variaţie (c.v. sau s_{rel}). În acest caz, se prevede valoarea maximă a coeficientului de variaţie. În urma propunerilor lui Sandell (14), această metodă a fost inclusă în Pharm. *Suec.*, 1946, admiţîndu-se, pentru comprimate, valoarea maximă de ± 4,5%.

În legătură cu aceasta, se ridică o problemă interesantă şi anume dacă se poate vorbi de o limită fixă de variaţie pentru coeficientul de variaţie sau este necesar să se utilizeze diferiţi coeficienţi de variaţie.

Din relaţia pentru calcularea coeficientului de variaţie (15) :

$$c.v. = 100 \cdot \frac{s}{\bar{x}} \%, \qquad [1]$$

în care :

x = abatere standard ;

$\bar{x}$ = greutatea medie.

Se observă că se obţine o valoare constantă pentru c.v. numai dacă numărătorul şi numitorul cresc proporţional, în restul cazurilor c.v. va creşte sau va scădea.

Pentru a lămuri aceasta, am luat probe din 43 de serii de comprimate alese la întîmplare, astfel încît să acopere domeniul de variaţie al greutăţii comprimatelor utilizate în mod curent. În fiecare caz, s-au cîntărit cîte 30 de comprimate la balanţa analitică. Cu ajutorul valorilor obţinute, s-a calculat devierea standard s pentru fiecare eşantion cu relaţia :

$$s = \pm \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})}{N-1}}, \qquad [2]$$

în care :

x_i = greutatea unui comprimat ;

$\bar{x}$ = greutatea medie ;

N = numărul de comprimate (în cazul nostru 30), apoi cu relaţia de mai sus (1) s-a calculat valoarea coeficientului de variaţie. Rezultatele obţinute sînt trecute în tabelul I, şi în graficul din fig. 1. Cu ajutorul

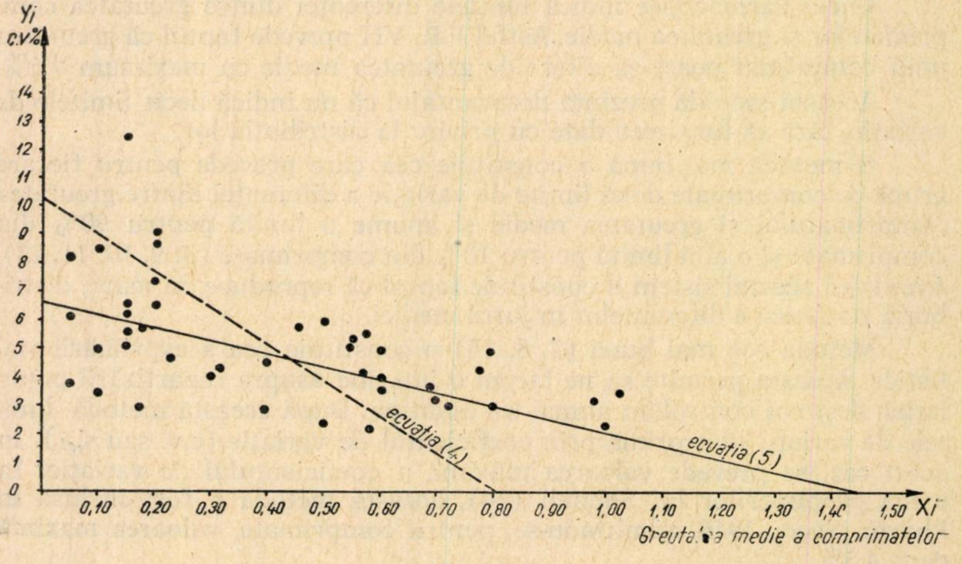


Fig. 1

Tabelul 1

Nr. ort.	Denumirea	Seria	Datele prelucrării statistice		
			greutatea medie	s	s_{rel} c.v.
1	Laxen	04630443	0,0482	0,0040	8,30
2	Laxen	01630155	0,0503	0,0019	3,70
3	Laxen	06630744–22	0,0513	0,0031	6,04
4	Fenobarbital	02630140–21048	0,1063	0,0037	3,50
5	Fenobarbital	076237220704	0,0955	0,0083	8,70
6	Fenobarbital	10625634–06041	0,1013	0,0051	5,00
7	Vitamina C	03630949–3–41	0,1218	0,0063	5,10
8	Vitamina C	01626362–36242	0,1211	0,0066	5,50
9	Vitamina C	01626362–36242	0,1219	0,0079	6,50
10	Vitamina C	1162634521048	0,1213	0,0076	6,23
11	Efedrină	1162621721048	0,1636	0,0046	2,80
12	Efedrină	01636813–3–41	0,1638	0,0205	12,50
13	Efedrină	03631343–4–723	0,1727	0,0096	5,50
14	Fenobarbital	02630421–30–35	0,2114	0,0143	6,76
15	Fenobarbital	0962430934242	0,2147	0,0181	8,43
16	Fenobarbital	02630139–19242	0,2148	0,0186	8,60
17	Fenobarbital	12626219–19242	0,2116	0,0149	7,40
18	Valenal	0562216941064	0,3113	0,0146	4,69
19	Valenal	0663414402041	0,2907	0,0116	3,99
20	Valenal	0763431721048	0,2999	0,0124	4,14
21	Tablete contra tusei pentru copii	05633626–20242	0,3951	0,0111	2,81
22	Tablete contra tusei pentru copii	0863577702612	0,4007	0,0172	4,29
23	Veropirin	07634147–12591	0,4859	0,0276	5,72
24	Veropirin	06634146–12592	0,5071	0,0183	3,61
25	Veropirin	0862441129–48	0,5170	0,0117	2,26
26	Antinevralgic	02630670–16160	0,5399	0,0315	5,85
27	Antinevralgic	03631254–31035	0,5793	0,0121	2,08
28	Antinevralgic	066633827–31035	0,5722	0,0222	3,88
29	Trisulfamidă	01636942–12597	0,6002	0,0208	3,40
30	Trisulfamidă	12626940–11397	0,5792	0,0267	4,50
31	Trisulfamidă	0362079204324	0,5907	0,0278	4,71
32	Sulfizol	10625734–19242	0,6106	0,0273	4,40
33	Sulfizol	1162317–19242	0,6033	0,0165	2,70
34	Sulfizol	03630811–19242	0,5843	0,0270	4,60
35	Antigermin	04631222–19242	0,7051	0,0214	3,30
36	Antigermin	02630618–19242	0,7266	0,0210	2,89
37	Antigermin	1262612701012	0,6982	0,0243	3,48
38	Vitamina C	0863500701723	0,7978	0,0206	2,58
39	Vitamina C	1262699401012	0,7827	0,0298	3,88
40	Vitamina C	0663367921048	0,7989	0,0345	4,31
41	Preventin	0462195841064	1,0122	0,0254	2,50
42	Preventin	10625714–4–723	1,0445	0,0276	2,60
43	Preventin	11626288–20436	1,0125	0,0198	1,95

datelor astfel obținute, s-au calculat ecuațiile dreptelor de regresie [4] [5] și coeficientul de corelație [3].

$$s_X = \sqrt{\frac{\Sigma X_i^2}{n} - \overline{X}^2} \qquad s_Y = \sqrt{\frac{\Sigma Y_i}{n} - \overline{Y}^2}$$

$$\overline{X} = 0,4241 \qquad \overline{Y} = 4,76$$

$$\overline{X}^2 = 0,17986 \qquad \overline{Y}^2 = 22,66$$

$$\Sigma X_i^2 = 11,2744 \qquad \Sigma Y_i^2 = 1177,13$$

$$\overline{XY} = 2,0187$$

$$X_i Y_i = 71,0748$$

$s_X=0,286$ $s_Y=2,171$

$$r = \frac{\left(\frac{X_i Y_i}{n}\right) - \overline{XY}}{s_X \cdot s_Y} = -\,0,58914 \qquad [3]$$

$$X - \overline{X} = r\frac{s_X}{s_Y}(Y - \overline{Y}) \qquad Y - \overline{Y} = r\frac{s_Y}{s_X}(X - \overline{X})$$

$$X = -0,077605 \quad Y + 0,7935 \qquad [4]$$

$$Y = -4,4717 \quad X + 6,656 \qquad [5]$$

în care :

X_i = greutatea medie a unui eşantion de comprimate ;
Y_i = coeficientul de variaţie corespunzător ;
$\overline{X}$ = greutatea medie a tuturor eşantioanelor ;
$\overline{Y}$ = coeficientul de variaţie mediu corespunzător ;
n = număr de eşantioane (43);
s_X şi s_Y = abaterile medii pătratice ale variabilelor X şi Y.

Dreptele de corelaţie calculate cu ecauaţiile [4] [5] sînt trecute în figură.

Din semnul negativ al coeficientului de corelaţie [3], precum şi din graficul din fig. 1, rezultă că între greutatea comprimatelor şi coeficientul de variaţie există o corelaţie inversă. Deşi gradul de corelaţie este redus, datorită împrăştierii valorilor în jurul dreptei de regresie, totuşi corelaţia este asigurată avînd în vedere că valoarea obişnuită pentru coeficientul de corelaţie [3] este mai mare decît valoarea minimă necesară calculată cu relaţia (15) :

$$r = \frac{u}{\sqrt{n-1}}, \text{ în care} \qquad r = \frac{2,58}{\sqrt{42}} = 0,40$$

u = abaterea redusă corespunzătoare. În acest caz pentru un prag de semnificaţie de 1% u = 2,58 ;
n = numărul de eşantioane (43).

Din datele de mai sus, precum şi din graficul din fig. 1 reiese faptul că nu se poate lua o valoare constantă pentru coeficientul de variaţie. În locul acestui coeficient constant este necesară utilizarea unei ecuaţii de tipul ecuaţiei [4] care să permită calcularea coeficientului de variaţie maxim admis pentru fiecare greutate medie a unui eşantion. Pentru simplificare se poate prevedea în norme coeficientul de variaţie maxim admis pentru fiecare tip de comprimate.

BIBLIOGRAFIE

1. BATUNER L. M., POZIN M. E. – Metode matematice în tehnica chimică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956, p. 486.
2. BRIEDBACH F. – *Pharmaz. Z.*, 1957, vol. 102, p. 1 043.
3. * * * British Pharmacopoeia, 1963, p. 803.
4. * * * Farmacopeea română, ed. a VII-a.
5. *** – Farmacopeea U.R.S.S., ed. a IX-a, p. 513.
6. ISTRĂTESCU LUCREŢIA, NEGOIŢĂ STELA, POPESCU C. – *Farmacia* (*Buc.*) 1960, nr. 5, p. 407.
7. KOHLER H. – *Dtsch. Apoth. Z.*, 1962, vol. 21, p. 637.
8. MÜNZEL K., BUCHI J., SCHULTZ O. E. – Galenisches Praktikum. Wissenschafftliches Verlag, Stuttgart, 1959, p. 69.
9 * * * Normă internă M.I.P.Ch., 1962, nr. 2 166.
10. * * * – *Pharmacopoea danica*, 1948.
11. * * * – *Pharmacopoea hungarica*, ed. a V-a, vol. I, p. 208.
12. * * * – *Pharmacopoea internationalis*, ed. a II-a.
13. * * * – Pharmacopoea of the United States, ed. a XVI-a, p. 941.
14. SANDELL E. – *Farm. Revy*, 1954, vol. 44, p. 273 ; cit. Münzel, p. 75.
15. STEINBACH M. – Prelucrarea statistică în medicină şi biologie, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, p. 107, 231.

Articol intrat în redacţie la 11.XI.1964.

Indicele de clasificare : 615.412.5

DIN SUMARELE REVISTELOR PRIMITE ÎN SCHIMB

ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES

1, 2, 3/1965

din sumar :

M. Piette, C. Lajoinie — Variaţii leucocitare la iepure prin acţiunea conjugată a unui liberator de histamină şi a unui antihistaminic.

M. Guerbet, A. Guerbet — Noi date asupra emboliei uleioase şi injecţii intravasculare uleioase.

F. Puisieux, M. B. Patel, J. M. Rowson, J. Poisson — Alcaloizii din *Voacanga bracteata* Stapf.

P. Gantes, J. Barat, J. C. Garinot — Separarea cromatografică şi caracterizarea aminelor terţiare cu lanţ lung.

Luu Si Nang, Guy Pitet — Fluorescenţa derivaţilor para-amidaţi de fenol.

D. Vincent, G. Seconzac — Aplicaţii ale reacţiei hidroxilamină-clorură ferică la dozarea principiilor activi din podofilum.

P. Bellet, Truong van Truong — Transformarea digitoxinei de către *Streptomices platensis* McGuire.

P. Poitier şi colab. — Alcaloizi din *Vinca major* L.

J. Wepierre, Y. Cohen, G. Valette — Studiul modalităţii de penetraţie prin piele a *p*-cimenului marcat cu carbon 14.

R. Truhaut, Guy Deisson — Proprietăţile antimitotice ale chinazolonei.

A. Morette, J. P. Divin — Asupra seleniului din ape.

P. Lechat şi colab. — Relaţii între structura chimică şi activitatea fiziologică a unor derivaţi tiazolici.

Alicce Rollen, Guy Deysson — Acţiunea tioamidei izonicotinice, a etionamidei şi a iproniazidei asupra diviziunii celulelor vegetale.

M. Piette, C. Lajoinie — Variaţii leucocitare la iepure. Cercetări asupra acţiunii conjugate a unui liberator de histamină şi a unui antihistaminic (granulocite bazofile *in vitro*).

F. Caujolle şi colab. — Toxicitatea comparată a zincului şi a cadmiului.

R. Ardry, A. Courtin — Aspecte imunologice a acţiunii terapeutice a coenzimei A asupra şoarecelui intoxicat cu 4-dimetilaminobenzen.

M. Quirin şi colab. — Alcaloizi din frunzele de *Strychnos Nux-Vomica.*

M. Robba, R. C. Moreau — Derivaţi tiofenici β-substituiţi.

J. Storck — Asupra identificării coloranţilor din capsulele medicamentoase de gelatină.

J. M. Payan şi colab. — Dozajul biologic al colistinei cu un dispozitiv automat.

J. M. Rowson — Cercetări asupra unor plante medicinale din Nigeria.

P. Gantes şi colab. — Cromatografia în strat subţire a derivaţilor acetilaţi ai oleandomicinei.

M. Negulescu

ACTA PHARMACEUTICA JUGOSLAVICA

I—IV 1965

din sumar :

A. Steiner, E. Cerkovnikov — Încercări asupra microorganismelor cu raze X.

K. Granberg, Z. Blagojevici — Contribuţii la dozare clorhidratului de dimetilamino-2-propil-10-fenotiazină.

S. Pavlovici — Contribuţii la dozarea spectrofotometrică a hidrocortizonei şi clorhidratului de oxitetraciclină în unguente.

K. Nicolici, K. Velasevici — Determinarea culometrică a acidului acetilsalicilic.

D. Mihci-Devici, M. Babici — Critica unor metode de determinare prin transfer.

Z. Blagoevici şi colab. — Contribuţii la dozarea oligoelementelor în amestec cu vitaminele.

J. Petricici — Unele probleme ale standardizării internaţionale ale digitalei.

I. Stivici, R. Sencovici — Noi metode de extracţie-vibroextracţia.

D. Mikac-Devici şi colab. — Fracţiune instabilă de hemoglobină.

M. St. Mokranjac, M. Birmancevici — Acţiunea borului asupra dezvoltării macului şi a producerii de morfină.

B. Vujovici — Studiul transformărilor ptomainelor separate prin cromatografia pe hîrtie.

B. Zlof — Condiţionarea unguentelor medicamentoase în tuburi din aluminiu.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 7, anul 1965

Cercetări în vederea utilizării metodelor de titrare radiometrică în controlul medicamentelor radioactive*

R. VASILIEV, ELENA ŞIŞMAN, VERA PAZARINA
Institutul pentru controlul de stat al medicamentelor şi cercetări farmaceutice,

S. BERGHIANU, C. MARINESCU
Centrul de cercetări radiobiologice

Progresele făcute în domeniul fizicii nucleare au permis introducerea izotopilor radioactivi în practica medicală curentă pentru explorări funcţionale, precum şi în scopuri terapeutice. Acest fapt a determinat apariţia unei noi clase de medicamente, „medicamente radioactive", care, în momentul de faţă, ridică o serie de aspecte legate de calitatea şi de tehnica de control a calităţii acestor substanţe (17, 18). Deşi diferite farmacopee au oficializat unele produse radioactive (1, 4), se poate afirma că nu există, încă o conduită unitară la stabilirea unor parametri de calitate (18), fapt care se justifică prin noutatea acestei probleme. Un exemplu în acest sens îl constituie soluţiile de radiofosfat de sodiu ($Na_2H^{32}PO_4$) cu purtător (izotop stabil), pentru care conţinutul de purtător admis variază după prevederile diferitelor farmacopee (3, 4) şi ale altor publicaţii de specialitate (2, 6, 9, 17). Cunoaşterea cantităţii de purtător din produsul radioactiv permite stabilirea activităţii specifice, parametru important pentru aprecierea calităţii produsului respectiv.

Plecînd de la considerentul că metodele de dozare radiometrică prezintă numeroase avantaje, ne-am propus să studiem posibilitatea introducerii acestora la dozarea diferiţilor ioni din soluţiile de medicamente radioactive, în vederea stabilirii activităţii specifice a produsului respectiv.

★

În lucrări anterioare, am arătat că izotopul radioactiv din soluţiile medicamentoase poate fi folosit ca indicator la titrarea radiometrică a elementului respectiv (activ + stabil). Acest fapt ne-a permis să punem la punct noi metode de titrare radiometrică a ionului fosfat din soluţii cu radiofosfat de sodiu (20) şi a ionului cromat din soluţii cu radiocromat de sodiu (19).

Întrucît reuşita dozărilor radiometrice este condiţionată, pe lîngă alţi factori, şi de tehnica radiometrică, ne-am propus să studiem cele

* Lucrare comunicată la Conferinţa naţională de farmacie, noiembrie 1963, Bucureşti.

mai cunoscute tehnici de titrare radiometrică pentru a cunoaşte posibilităţile de folosire ale acestora în controlul medicamentelor radioactive.

În acest scop, am luat în studiu două tehnici de titrare radiometrică dintre cele mai cunoscute. Prima prevede stabilirea punctelor de pe curba de titrare după fiecare adăugare a soluţiei titrate, filtrare şi aspirarea soluţiei printr-o spirală sau manta înfăşurată în jurul unui contor care-i măsoară activitatea (8, 15, 22). A doua tehnică, propusă de Langer (11, 14) constă în determinarea a două puncte de pe curba de titrare radiometrică, măsurîndu-se iniţial activitatea probei de analizat adusă la o diluţie convenabilă şi apoi determinîndu-se activitatea lichidului supernatant, după ce s-a adăugat o cantitate determinată de soluţie titrată şi s-a centrifugat precipitatul format.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cercetările noastre au fost efectuate cu soluţii de radiofosfat de sodiu ($Na_2H^{32}PO_4$) cu purtător şi de radiocromat de sodiu ($Na_2{}^{51}CrO_4$) cu concentraţii cunoscute de fosfat şi respectiv de cromat.

Amintim că pentru dozarea radiometrică a ionului fosfat în literatura de specialitate se cunoaşte metoda bazată pe precipitare sub formă de fosfat amoniaco-magnezian (în mediu alcalin) (22) şi cea sub formă de fosfat de bismut (în mediu de acid azotic) (20).

Noi am preferat pe aceasta din urmă, fiindcă prezintă numeroase avantaje dintre care amintim (20, 21) :

— soluţia titrată este suficient de stabilă în timp ;

— stabilirea titrului soluţiei se face printr-o metodă complexometrică, în prezenţa indicatorului violet de pirocatechină sau xilenol oranj (13, 20, 21) ;

— precipitarea fosfatului de bismut nu este interferată de prezenţa ionilor : NH_4^+ ; Li^+ ; Mg^{++} ; Ca^{++} ; Sr^{++} ; Ba^{++} ; Al^{+++} ; Zn^{++} ; Co^{+++} ; Mn^{++} ; Fe^{++} ; Fe^{+++} ; Co^{++} ; Ni^{++} ; Cd^{++} ; Cu^{++} ; Pb^{++} ; UO_2^{++} ; Ag^+ ; Cl^- ; SO_4^{--} ; AsO_3^{---} ; ClO_4^- ; CrO_4^{--}, ceea ce conduce la o selectivitate apreciabilă ;

— solubilitatea mică a precipitatului (3.10^{-12} mol./1.) permite să se lucreze cu diluţii mari (20, 21).

Pentru titrarea radiometrică a ionului CrO_4^{2-}, am obţinut rezultate bune printr-un procedeu propus anterior de noi şi care se bazează pe precipitare sub formă de cromat de plumb (19) cu ajutorul unei soluţii titrate de acetat de plumb în acid acetic. Concentraţia soluţiei se stabileşte cu uşurinţă complexometric, printr-o metodă cunoscută (13), în prezenţa indicatorului albastru de metil timol (tampon urotropină). Această metodă este avantajoasă, deoarece precipitatul format are o solubilitate mică ($1,3.10^{-7}$ mol./1.) ; limita de recunoaştere a cromului este de 0,02 mg, iar limita de diluţie 1 : 50 000 (9). Precipitarea nu este interferată de prezenţa ionilor : Mg^{++} ; Ca^{++} ; Sr^{++} ; Ba^{++} ; Al^{+++} ; Hg_2^{++} ; SO_4^{--} ; Cl^-.

Pentru a obţine măsurători radiometrice de precizie corespunzătoare, am ţinut seama de caracteristicile utilajului folosit (contoare, grupe de numărare etc.), respectînd, de fiecare dată, timpul optim de numărare, în funcţie de numărul de impulsuri înregistrate (16).

Reactivi necesari : soluţie 0,5 M de azotat de bismut (20, 21), preparată din : 14,3 g carbonat bazic de bismut, 7,2 ml acid azotic şi apă distilată pînă la 1 000 ml. Molaritatea se stabileşte complexometric (13).

Soluţie 0,01 M şi soluţie 0,005 M de azotat de bismut ; se obţine prin diluarea unei soluţii 0,05 M de azotat de bismut şi adăugînd pentru fiecare diluţie cîte 10 ml soluţie de acid azotic concentrat (20).

Soluţie 0,05 M de acetat de plumb preparată din : 18,96 g acetat de plumb, 5 g acid acetic glacial şi apă distilată pînă la 1 000 ml. Molaritatea se stabileşte complexometric (13, 19).

Soluţii 0,01 M şi 0,005 M de acetat de plumb se obţin prin diluarea soluţiei 0,05 M de acetat de plumb, adăugînd 15 ml acid acetic glacial (19).

Aparatura folosită. Spirală (sau manta), înfăşurată în jurul unui contor conectat la un grup de numărare şi care este pusă în legătură cu o pîlnie de filtrare (G4) introdusă într-un pahar cu un agitator electromagnetic. Aspirarea lichidului se face cu o pompă de vid sau o trompă de vid.

Aparat NZG cu detector puţ (4 π) (NAG 22) de iodură de sodiu, activată cu taliu conectat la un grup de numărare.

Tehnica. Pentru aplicarea primului procedeu de titrare radiometrică, instalaţia a fost astfel adaptată, încît să se folosească o cantitate cît mai mică de lichid. Cantitatea minimă de fosfat de sodiu care s-a putut doza în condiţii bune este de 70 mg ($\simeq$ 15 mg fosfor), iar cantitatea de cromat de sodiu este de 30 mg ($\approx$ 11 mg crom). Stalibirea punctelor de titrare se face astfel: se adaugă o cantitate măsurată de soluţie titrată (de azotat de bismut 0,05 M pentru radiofosfat de sodiu şi respectiv 0,05 M de acetat de plumb, pentru radiocromat de sodiu) şi se agită energic timp de 10 minute. După formarea precipitatului se aspiră lichidul şi se determină numărul de impulsuri ; operaţia se repetă. Volumul total al lichidului în timpul titrării nu a depăşit 80 ml. La calcule s-a ţinut seamă de corecţia de fond şi de creşterea diluţiei în timpul titrării.

Rezultatele obţinute prin acest procedeu pentru soluţii de radiofosfat de sodiu cu purtător şi radiocromat de sodiu sînt înscrise în tabelele I şi II.

Tabelul I

Cantitatea			Eroare faţă de M
Luată în lucru P mg/ml	Găsită P mg/ml	%	
17,80	17,78	99,89	−0,11
17,80	17,89	100,50	+0,50
17,80	17,67	99,27	−0,73
17,80	18,10	101,70	+1,70
14,85	15,17	102,16	+2,16
14,85	14,62	98,48	−1,52
14,85	15,10	101,70	+1,70
14,85	14,64	98,60	−1,40
14,85	15,10	101,70	+1,70
14,85	14,84	99,93	−0,07
$M = 100\%$; $\alpha = 0,95$;	$S_M = \pm 0,45$; $t\alpha = 2,26$;	$S = \pm 1,43$; $A = 100 \pm 1,02$	

Tabelul II

Cantitatea			Eroare față de M
Luată în lucru Cr mg/ml	Găsită Cr mg/ml	%	
16,50	16,08	97,46	−2,54
16,50	16,18	98,06	−1,94
16,50	16,68	101,10	+1,10
11,20	10,78	96,25	−3,75
11,20	10,91	97,41	−2,59
11,20	11,22	100,17	+0,17
11,20	11,10	99,10	−0,90
11,20	11,32	101,07	+1,07
11,20	11,17	99,73	−0,27
11,20	11,29	100,80	+0,80
$M = 100\%$; $\alpha = 0,95$;	$S_M = \pm 0,62$; $t\alpha = 2,26$;	$S = \pm 1,99$; $A = 100 \pm 1,40$	

Pentru aplicarea procedeului Langer se diluează soluția de analizat, astfel încît să conțină minimum 150 μg fosfat de sodiu (33 μg P) sau 30 μg cromat de sodiu într-un ml (9,7 μg Cr). Din aceste soluții se aduc, într-o eprubetă de centrifugă cu fund conic, 0,5 ml din soluția de radiofosfat de sodiu sau 1 ml din soluția de radiocromat de sodiu, se tratează apoi cu aproximativ jumătate din cantitatea necesară de soluție titrată (0,005 M azotat de bismut sau respectiv 0,005 M de acetat de plumb). Se lasă în repaus timp de 20 de minute și se centrifughează apoi 10 minute la 70 de turații/min. Se determină activitatea soluției de analizat înainte de precipitare, folosind un volum convenabil măsurătorilor radiometrice, iar după centrifugare se determină activitatea lichidului supernatant, luînd în lucru același volum. Măsurătorile au fost făcute astfel, încît să se mențină constantă geometria probelor. De asemenea, s-au făcut corecțiile necesare de fond și volum. Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelele III și IV.

Tabelul III

Cantitatea			Eroare față de M
Luată în lucru P μg/ml	Găsită P mg/ml	%	
110	112,2	102,0	+2,0
110	113,3	103,0	+3,0
110	108,9	99,6	−0,4
110	109,6	99,0	−1,0
55	56,5	102,8	+2,8
55	53,9	98,0	−2,0
55	57,2	104,0	+4,0
55	57,2	104,0	+4,0
32,8	33,2	101,2	+1,2
32,8	32,1	97,8	−2,2
$M = 100\%$; $\alpha = 0,95$;	$S_M = \pm 0,84$; $t\alpha = 2,26$;	$S = \pm 2,67$; $A = 100 \pm 1,90$	

Tabelul IV

Cantitatea			Eroare față de M
Luată în lucru Cr μg/ml	Găsită Cr mg/ml	%	
202,0	197,96	98,00	−2,0
202,0	201,39	98,70	−0,3
104,0	105,59	101,53	+1,53
104,0	102,07	98,14	−1,86
32,0	33,28	104,00	+4,00
32,0	31,68	99,00	−1,00
23,0	23,92	104,00	+4,00
23,0	22,75	98,91	−1,09
9,5	9,81	103,26	+3,26
9,5	9,18	99,66	−3,34
$M = 100\%$; $\alpha = 0,95$;	$S_M = \pm 0,85$; $t\alpha = 2,26$;	$S = \pm 2,70$; $A = 100 \pm 1,92$	

DISCUTAREA ȘI INTERPRETAREA REZULTATELOR

La aplicarea celor două procedee de titrare radiometrică, rezultă că prin primul procedeu (prin aspirarea soluției) se obțin rezultate bune pentru dozarea radiofosfatului de sodiu și radiocromatului de sodiu în cantități respectiv de 70 mg fosfat de sodiu și 30 mg cromat de sodiu (respectiv $\simeq$ 15 mg P și $\simeq$ 11 mg Cr).

După al doilea procedeu (Langer), am dozat în condiții bune cantități de aproximativ 150 μg fosfat de sodiu și aproximativ 30 micrograme cromat de sodiu (respectiv $\approx$ 33 μg P și $\approx$ 9,7 μg Cr).

Din datele obținute, reiese că procedeul Langer este evident superior în cazul aplicării metodei de titrare radiometrică cînd se folosește ca indicator izotopul radioactiv al elementului respectiv, din soluția destinată scopurilor medicale. Deși prin ambele tehnici radiometrice se obțin rezultate a căror precizie este comparabilă (eroarea medie pătratică, dispersia etc.), este necesar să adăugăm că în cazul folosirii procedeului Langer se operează pe cantități mult mai mici de soluție, este mai rapid, iar decontaminarea ustensilelor se face cu mai multă ușurință.

Din cercetările efectuate asupra soluțiilor cu radiofosfat de sodiu (cu purtător) și radiocromat de sodiu, rezultă că procedeul Langer ioni din soluțiile radioactive destinate explorărilor funcționale sau în scopuri terapeutice, folosind utilajul de care dispun în general, laboratoarele de radiometrie. Aceasta deschide perspectiva utilizării acestor metode în vederea stabilirii activității specifice a unor produse radioactive, mai ales a celor care conțin purtător.

CONCLUZII

Cercetările noastre au fost efectuate cu scopul introducerii metodelor de dozare radiometrice (folosind ca indicator izotopul radioactiv al elementului respectiv) pentru stabilirea activității specifice a unor soluții medicamentoase radioactive.

Întrucît reuşita titrărilor radiometrice depinde de tehnica folosită, studiile noastre au fost orientate asupra a două dintre cele mai cunoscute tehnici : prima care constă în măsurarea activităţii soluţiei supusă titrării prin aspirarea printr-o spirală (manta), înfăşurată în jurul unui contor, şi a doua tehnică, propusă de Langer.

Experimentările noastre au fost efectuate pe soluţii de radiofosfat de sodiu cu purtător şi radiocromat de sodiu, folosind, în acest scop, metode radiochimice stabilite anterior (19, 20).

Rezultatele obţinute au arătat că tehnica Langer este superioară, întrucît permite microdozări precise şi rapide în volume mici de soluţie, necesită utilaj modest de laborator, decontaminarea ustensilelor se face cu deosebită uşurinţă.

Aceste date ne îndreptăţesc să considerăm că tehnica Langer prezintă perspectiva de a fi introdusă în controlul soluţiilor medicamentoase radioactive, în vederea stabilirii activităţii lor specifice.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — *Add. Svenska Farm.*, 1946, vol. 174, nr. 11, p. 1 961.
2. * * * — *Ann. Pharm. franç.* 1961, nr. 9—10, p. 619—700.
3. * * * — *Brit. Pharm.*, 1958, p. 607, 608, 610, 611.
4. * * * — *U.S.P.* 1962, vol. XVI, p. 682, 684, 832.
5. COHEN Y. — *Ann. Pharm. franç.* 1959, vol. 17, p. 250—260.
6. COHEN Y. — *Prod. probl. pharm.*, 1962, vol. 17, nr. 1, p. 3—22.
7. IAŢIMIRSKII K. B., ROSLIAKOWA E. N. — Trud. komissi po Anal. Himii, *A.N. S.S.R.*, 1958, vol. 9, nr. 12, p. 194—199.
8. IONESCU S. — Elemente de radiochimie, Ed. tehnică, Bucureşti, 1959, p. 148.
9. IVANOV I. I., MODESTOV V. K., STUKENBERG I. M., ROMANŢEV E. F., VOROBIOV — Izotopii radioactivi în medicină şi biologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1957.
10. KORENMAN I. M. — Mikrocristaloscopia, Medghiz, Moscova, 1955.
11. LANGER A. — *Anal. Chem.*, 1950, vol. 22, p 1 288.
12. NESMIANOV A. N., BARANOV V. I., ZABORENKO K. B., RUDENKO N. P., PRISELKO I. A. — Lucrări practice de radiochimie, Ed. tehnică, Bucureşti, 1959.
13. PRIBIL R. — Complexonii în chimia analitică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1961.
14. SCOTT B. F. — Discoll. Izbr. Dokl. Inostr. Lit., Copenhaga, UNESCO, 1960 ; Gosatomizdat, Moscova, 1962, p. 192—200.
15. STARIK I. E., MURIN A. N., RATNER A. P. — Zbornik prakticeskih rabot po radiohimii, Leningrad, 1956.
16. TAYLOR S. — The Mesurement of radioizotopes, ed. a II-a, Londra, New-York, 1957.
17. VASILIEV R. — Comunicare, Universitatea Bucureşti, 1958.
18. VASILIEV R., CHIOTAN C. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. XI, nr. 10, p. 633—637.
19. VASILIEV R., PAZARINA V., MARINESCU C., BERGHIANU S. — Arzneimittelstandardisierung, 1963, vol. 4, nr. 6, p. 409—413.
20. VASILIEV R., ŞIŞMAN E., BERGHIANU S., MARINESCU C. — *Pharmazie*, 1963, nr. 11, p. 813—814.
21. VASILIEV R., SCÎNTEE V., ŞIŞMAN E., FRUCHTER J., JECU M., CHIALDA I., ANASTASESCU GR. — Colecţia Conferinţei naţionale de farmacie, Ed. medicală, Bucureşti, 1958, p. 160—167.
22. WAHL A. C., BONNER N. A. — Ispolzovanie radioactivnosti pri himiceskih issledovanii I. L. Moskva, 1954 (traducere din limba engleză).

Articol intrat în redacţie la 8.VII.1964.

Indicele de clasificare : 614.35:545.37

FARMACIA
vol. XIII, nr. 7, anul 1965

Contribuţii la cercetarea soluţiilor fotoprotectoare

A. CONSTANTINESCU, T. STAN, N. NIŢESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul de fizică şi chimie A.M.G., în colaborare cu Laboratoarele de toxicologie şi biofizică I.M.F., Bucureşti

Se ştie că radiaţiile ultraviolete au, în funcţie de lungimea lor de undă, efecte biologice variate. De aceea, din punct de vedere fiziologic, prezintă un interes deosebit studiul absorbţiei lor de către epidermă şi ţesuturi.

S-a stabilit, de către Ehrisman şi Noething, că absorbţia radiaţiilor ultraviolete de către piele este maximă pentru regiunile 250 şi 295 mμ, corespunzătoare zonelor germicidă şi eritematoasă.

În ceea ce priveşte sensibilitatea pielii faţă de aceste radiaţii, valorile date de diferiţi autori sînt mai apropiate pentru zona eritematoasă şi mult diferite pentru zona germicidă. Se admite că pielea are un factor mediu de reflexie de 50% pentru radiaţiile vizibile, 20% pentru radiaţiile ultraviolete din zona eritematoasă şi numai 4% pentru cele din zona germicidă.

După Schulze radiaţiile ultraviolete cu lungimi de undă 200—260 mμ, produc arsuri fără bronzare ; radiaţiile ultraviolete cu lungimi de undă 280—315 mμ produc arsuri urmate şi de bronzare, iar cele cuprinse între 315 şi 400 mμ produc numai bronzarea, fără arsuri.

Cu toate că pielea, în condiţii normale, este un excelent factor fiziologic, care moderează, atît efectele radiaţiilor infraroşii, cît şi ale celor ultraviolete, totuşi, dacă iradierea este intensă, se poate atinge uşor pragul eritemului solar, mai ales în cazul iradierii profesionale.

Pînă în prezent, s-au întreprins numeroase cercetări pentru obţinerea de substanţe chimice sau preparate cu proprietăţi fotoprotectoare, care întinse în strat subţire, să poată completa autorezistenţa pielii la acţiunea radiaţiilor ultraviolete.

În acest scop, se folosesc, fie substanţe puternic fluorescente (care transformă radiaţiile ultraviolete cu lungimi de undă mai mici de 300 mμ în radiaţii vizibile şi de pigmentare), fie substanţe foarte opace. Literatura de specialitate menţionează salicilaţii alcalini, naftolii, cumarina, esculina, antipirina, sulfatul de chinină etc. În alte formule fotoprotectoare, se folosesc sulfonamide, acid O-aminobenzoic, salicilat de metil, naftolat de sodiu, derivaţi ai clorofilei etc.

Diversitatea preparatelor fotoprotectoare impune un control atent al toxicităţii substanţelor chimice folosite, precum şi controlul prepara-

tului însuşi, care trebuie să se comporte, din punct de vedere fizic, ca un ecran absorbant, cu o absorbţie de circa 70% a radiaţiilor ultraviolete, cu lungimi de undă cuprinse între 200 şi 315 mμ.

În lucrarea de faţă ne-am propus să elaborăm o soluţie care să asigure protecţia contra radiaţiilor ultraviolete cu acţiune biologică intensă.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În scopul arătat mai sus, am elaborat o serie de preparate şi am verificat capacitatea lor de absorbţie în zona radiaţiilor ultraviolete, folosind, pentru aceasta, spectrofotometrul „Hitachi".

În ceea ce priveşte forma de prezentare, am preferat preparatele sub formă de soluţii, deoarece acestea nu numai că se pot aplica uşor, dar se şi îndepărtează prin simpla spălare, spre deosebire de unguente şi emulsii, care se înlătură mai greu.

În cercetările efectuate, am utilizat ca dizolvant al substanţelor fotoprotectoare un amestec de alcool etilic şi ulei de ricin, amestec nefolosit pînă în prezent de alţi cercetători.

În această lucrare, am făcut înregistrarea absorbţiei în funcţie de lungimea de undă.

Cuvele aparatului sînt confecţionate din sticlă sau cuarţ, de dimensiuni diferite, ele fiind alese în funcţie de lungimea de undă şi absorbţia substanţei de analizat. Am folosit cuve de cuarţ, cu o grosime de 0,5 cm. Pentru înregistrarea spectrelor am procedat astfel : după punerea în funcţiune şi verificarea spectrometrului, am umplut cuva de referinţă, cu solventul folosit, care, în cazul nostru, a fost alcoolul etilic sau amestecul de alcool etilic şi ulei de ricin, iar în cealaltă cuvă am adus soluţia de analizat. Ambele cuve au fost introduse ulterior în aparat.

În cazul analizei spectrofotometrice a soluţiilor fotoprotectoare, absorbţia a fost foarte intensă, încît a fost necesar să le diluăm, pentru a încadra spectrele lor în limitele de înscriere ale aparatului. Pentru acelaşi motiv, am folosit cuvele de cuarţ cele mai subţiri ale aparatului de 0,50 cm.

Înregistrarea absorbţiei s-a făcut în funcţie de lungimea de undă şi de grosimea de strat a soluţiei (grosimea cuvei).

Curba de absorbţie în ultraviolet a alcoolului etilic ne arată că acesta manifestă o foarte slabă absorbţie, aşa cum rezultă din fig. 1 a. Comparativ, amestecul de alcool şi ulei de ricin are o absorbţie ceva mai mare (fig. 1 b).

Cercetările recente, făcute pe cale spectrofotometrică, în domeniul ultravioletului, au arătat că unele sulfamide (sulfanilamide, sulfametoxidiazina, sulfametoxipiridazina, sulfametoxazolul etc.), în soluţie de etanol, prezintă maxime de absorbţie între 260 şi 280 mμ. Variaţia pH-ului acestor soluţii face ca domeniul de absorbţie maximă să fie deplasat către 240 şi 250 mμ. De aceea sulfamidele prezintă interes pentru prepararea de soluţii fotoprotectoare.

Studiind comportarea soluţiei de sulfatiazol 1% în etanol, am găsit că acesta prezintă două maxime de absorbţie, şi anume la 260 şi 290 mμ (fig. 1 c). Folosind soluţia de sulfatiazol în amestecul de alcool şi ulei de ricin, absorbţia devine mai pronunţată la lungimi de undă mai mici.

Comparativ cu acidul tanic care este des folosit ca fotoprotector şi a cărui soluţie alcoolică prezintă un maximum de absorbţie la 278 mμ şi un minim la 248 mμ (fig. 1 f), sulfatiazolul este superior în ceea ce priveşte absorbţia procentuală a radiaţiilor ultraviolete (acidul tanic nu

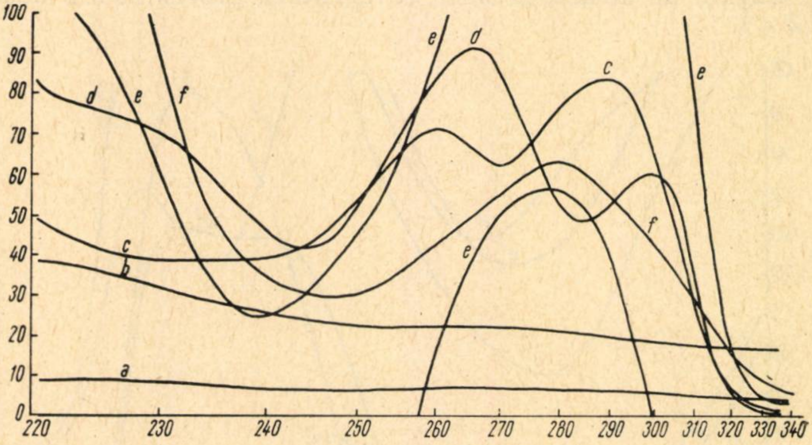


Fig. 1

a — alcool ; *b* — amestec alcool-ulei de ricin ; *c* — soluţie de sulfatiazol 1% în alcool etilic ; *d* — soluţie de natriu-paraaminosalicilic 1% în alcool etilic ; *e* — soluţie de acid p-aminobenzoic 1% în alcool etilic ; *f* — soluţie de acid tanic 1% în alcool etilic

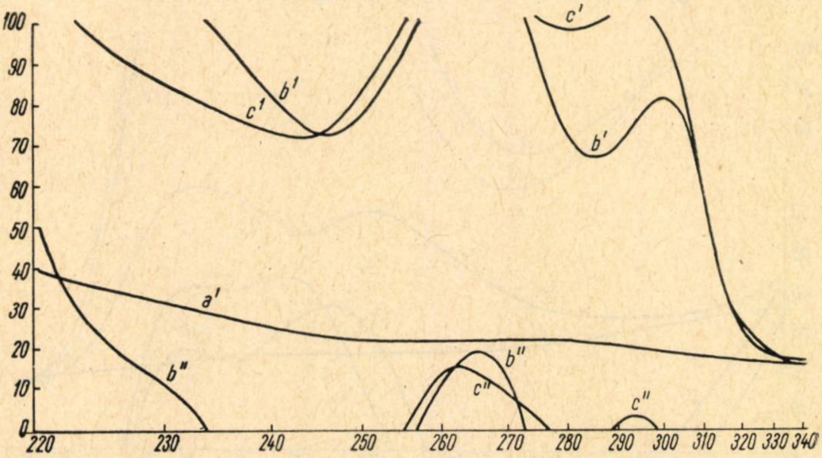


Fig. 2

a — amestec alcool-ulei de ricin ; *b'*, *b"* – natriu-paraaminosalicilic 1% în amestec de alcool-ulei de ricin ; *c'*, *c"* — natriu-paraaminosalicilic şi sulfatiazol 1% în amestec de alcool-ulei de ricin

depăşeşte 60% între 230 şi 330 mμ). Acest fapt ne-a determinat să-l folosim în unele formule pe care le-am propus.

O soluţie de PAS-Na, în alcool, prezintă două maxime de absorbţie şi anume : la 265 şi 305 mμ (fig. 1 d) iar în amestecul de alcool şi ulei

de ricin absorbţiile corespund aceloraşi lungimi de undă. Minimele arată că absorbţiile procentuale sînt mai mari faţă de prima soluţie (fig. 2 b′).

O asociere cu sulfatiazolul, spectrul de absorbţie în ultraviolet al PAS arată o uşoară deplasare a minimelor şi maximelor de absorbţie către lungimi de undă mai mici, cu creşterea procentuală a absorbţiei (fig. 2 c′).

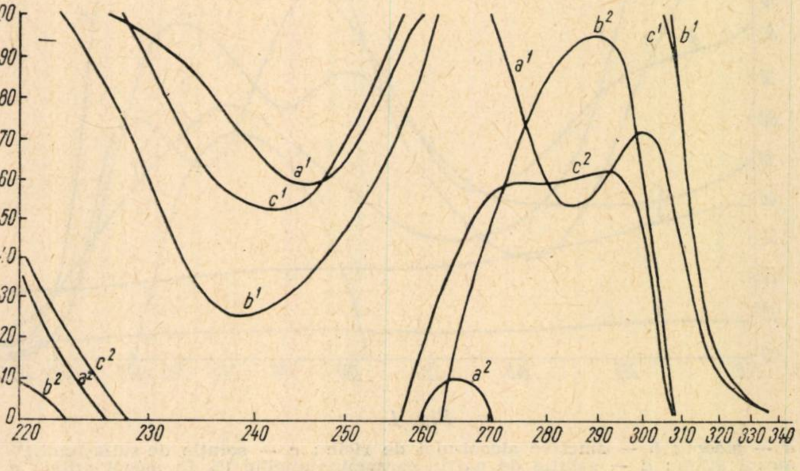


Fig. 3

a^1, a^2 — natriu-paraaminosalicilic 1% în alcool etilic ; b^1, b^2 — acid paraaminobenzoic 1% în alcool etilic ; c^1, c^2 amestec de a^1, a^2 + b^1, b^2.

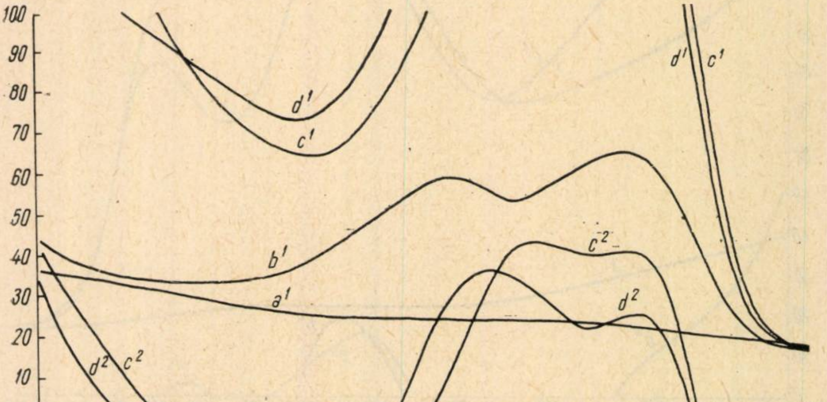


Fig. 4

a^1 — Amestec de alcool-ulei de ricin şi glicerină ; b^1 — natriu-paraaminosalicilic, sulfatiazol glicerină şi alcool etilic ; c^1, c^2 — natriu-paraaminosalicilic sulfatiazol, acid paraaminobenzoic în amestec de alcool-ulei de ricin ; d^1, d^2 — natriu-paraaminosalicilic, acid paraaminobenzoic în amestec de alcool-glicerină.

Am cercetat, de asemenea, capacitatea de absorbţie în ultraviolet a acidului p-aminobenzoic ca atare şi în asociere cu alte substanţe dizolvate în alcool sau în amestec de alcool cu ulei de ricin.

Soluţia diluată de PAB în alcool arată o mare capacitate de absorbţie într-un domeniu foarte larg, cuprins între 260 şi 320 mμ (cea mai importantă regiune a ultravioletului), cu o minimă la 240 mμ (fig. 1 e). Simpla utilizare a PAB este insuficientă, deoarece curba efectului eritematos posedă prima maximă chiar la 250 mμ, lungime de undă apropiată de minima de absorbţie a substanţei (240 mμ). În asociere cu PAS-Na, se menţine o bună capacitate de absorbţie a PAB, prezentînd avantajul că minima de pe curba de absorbţie se deplasează uşor către 245 mμ, cu creşterea procentuală corespunzătoare a absorbţiei (fig. 3 c').

Folosirea ca dizolvant, pentru asocierea PAS cu PAB a unui amestec de alcool cu ulei de ricin şi glicerină (se formează o emulsie) îmbunătăţeşte capacitatea de absorbţie a substanţelor menţionate faţă de radiaţiile ultraviolete din domeniul 260—310 mμ, făcînd, în acelaşi timp, ca minima de absorbţie să depăşească 70%, corespunzătoare efectului eritematos (fig. 4 d').

În studiile întreprinse de noi, am efectuat spectrele de absorbţie a substanţelor active (acid tanic, PAS, sulfatiazol, PAB etc.) în alcool etilic, în amestec de alcool şi ulei de ricin etc., iar pe baza curbelor de absorbţie obţinute am experimentat cîteva formule, dintre care menţionăm următoarele :

PAS-Na	0,5 g
Ulei de ricin	10 g
Alcool etilic	50 g

PAS-Na	0,5 g
Sulfatiazol	0,5 g
Ulei de ricin	20 g
Alcool etilic	50 g

PAS-Na	1 g
Acid p-aminobenzoic	1 g
Ulei de ricin	20 g
Alcool etilic	100 g

PAS-Na	0,5 g
Acid p-aminobenzoic	0,5 g
Glicerină	10 g
Alcool etilic	50 g

PAS-Na	0,5 g
PAB	0,5 g
Alcool etilic	50 g

Formulele menţionate au fost experimentate pe un număr de 30 de persoane. Preparatele au prezentat efectele dorite. Soluţiile au fost bine tolerate, nu erau toxice, asigurau protecţia şi măreau efectul de bronzare al radiaţiilor ultraviolete.

CONCLUZII

Preparatul constituit din acid p-aminobenzoic, asociat cu PAS-Na şi dizolvat în amestecul ulei-alcool propus dă cele mai bune rezultate.

Concentraţia substanţelor active fiind maximum 1% (în solventul respectiv), prezintă avantajul că nu absoarbe prea mult radiaţiile ultraviolete care produc bronzarea, însă absorb, în măsură suficientă, pe cele care cauzează arsurile.

Articol intrat în redacţie la 16.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.775.4:616.5—001.15

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂŢII DE FARMACIE

Filiala Galaţi

Subfiliala Galaţi

1964

Ianuarie — I. Gaiu : „Principii deontologice aplicate în farmacie".
Februarie — N. Ionescu, S. Riven : „Antibiograma şi importanţa ei".
Martie — Marc Schwartz : „Acţiunea medicamentelor gastrice şi folosirea lor raţională în terapie".
Aprilie — Bauer Marcela : „15 ani de la naţionalizarea farmaciilor".
Mai — Eleonora Finchelştein : „Sulfamide antidiabetice".
Iulie — Iarosz Artur : „Perfuzii cu amidazină".
Septembrie — Chiva Olimpia : „Glicosizi antrachinonici".
Octombrie — N. Agneze : „Cercetări cu privire la impurificarea aerului atmosferic din oraşul Galaţi".
Noiembrie — Pavel Eugen : „Metode de control microbiologic al medicamentelor".
Decembrie — P. Chiva, Olimpia Chiva : „Foliculina şi derivaţii ei — indicaţii obstetrical-ginecologice.

Subfiliala Brăila

Ianuarie — Ch. Sussman : „Noi medicamente neuroplegice".
C. Rarinca : „Intermedii folosite la prepararea formelor magistrale".
Februarie — Perşoiu Elena : „Noi medicamente ganglioplegice".
Martie — N. Constantinescu : „Ultrasunetele şi aplicaţiile lor în terapeutică".
Aprilie — E. Roşioru : „Acţiunea farmacodinamică a tetraciclinelor".
M. Popescu : „Substanţe de contrast".
Mai — P. Serafimov : „Corelaţia dintre structura chimică şi farmacodinamia anticoagulantelor".
Iunie — V. Stănescu : „Enzimele şi rolul lor în organism".
M. Constantinescu : „Consideraţii pe marginea activităţii la masa de analize".
Iulie — V. Năstase : „Abuzul de medicamente".
A. Scărlăteanu : „Probleme actuale de tehnică farmaceutică".
August — P. Serafimov : „Industria de medicamente în anii de democraţie populară".
Septembrie — Liliana Isacu : „Săpunurile cationice".
Octombrie — V. Vîrgolici : „Antivitaminele".
Noiembrie — M. Popescu : „Antihistaminice noi în tratamentul alergiilor".
M. Filip : „Opoterapice româneşti".
Decembrie — A. Buhoci : „Organizarea activităţii şi controlul tehnic în farmacii".

Subfiliala Tecuci

1964

Ianuarie — Gh. Macarie : „Stabilirea pH-ului la diverse soluţii elaborate în farmacie".
Februarie — Florica Dorin : „Hidrazida, acţiune terapeutică şi toxicitate".
Martie — I. Schäffler : „Factori de conservare şi alterare a medicamentelor".
Aprilie — Sofia Teleoacă : „Alergia la antibiotice".
Mai — D. Marcus : „Rolul enzimelor în organism".
Iunie — V. Cioroianu : „Vitaminoterapia ; abuzuri şi contraindicaţii".

Septembrie — Florica Dorin : „Corticosteroizii".
Octombrie — Eug. Mustea : „Medicaţia cu hipnotice".
Noiembrie — Silvia Scorţaru : „Analgezice şi antipiretice".
Decembrie — Gh. Macarie : „Analiza formelor farmaceutice la masa de analiză".

LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ÎN CURSUL ANULUI 1964 LA FILIALA BANAT

Subfiliala Arad

Şedinţa din 16.I.1964

P. Gălăşanu : „Prepararea supozitoarelor prin metoda de presiune cu maşina „Universal".

Şedinţa din 27.II.1964

C. Kövér : „Probleme de deontologie farmaceutică".
C. Kövér : „Prepararea medicamentelor injectabile pe cale aseptică".

Şedinţa din 27.III.1964

Lia Voiculescu, M. Coconoiu : „Despre progrese în farmacia galenică".
Z. Szepsy : „Contribuţii la prepararea capsulelor gelatinoase".

Şedinţa din 23.IV.1964

C. Kövér : „15 ani de la naţionalizarea farmaciilor".
M. Pondike : „Unguente oftalmologice".

Şedinţa din 28.V.1964

O. Paina : 1. „Depozitarea şi manipularea materialelor în farmacie".
2. „Protecţia muncii în farmacie".

Şedinţa din 30.IX.1964

L. Schreiber, C. Kövér, E. Czegledi : „Despre prepararea unor soluţii injectabile".

Şedinţa din 4.X.1964

O. Paina : „Mecanismul biochimic în diabet".

Subfiliala Caransebeş

Martie 1964

M. Novac : „Antibioticele în terapeutică".
St. Gămănescu : „Critica unor formule magistrale prescrise în O.R.L.".

Octombrie 1964

St. Gămănescu : „Cercetarea toxicologică a atmosferei într-o mină de feldspat".
R. Czely : „Unguente cu antibiotice".

Subfiliala Deta

Şedinţa din 27.I.1964

Tatiana Ruineanu : „Noi observaţii asupra pregătirii colirelor".

Şedinţa din 15.II.1964

Rodica Tomescu : „Forme farmaceutice cu antibiotice".

Şedința de 16.VI.1964

Zoe Polverjan: „Vitaminele şi rolul lor în organism".
Tatiana Ruineanu: „Utilizarea agenţilor tensioactivi la prepararea formelor farmaceutice".

Subfiliala Făget

Şedinţa din 14.II.1964

M. Stoica: „Probleme de deontologie farmaceutică".
Florica Stoica: „Monografia Herba Centauri".

Şedinţa din 4.III.1964

Dr. I. Lighezan: „Medicamente pe bază de corticoizi".

Şedinţa din 5.V.1964

M. Stoica: „Aspecte toxicologice ale maselor plastice".

Şedinţa din 9.VIII.1964

Dr. I. Nicolaescu: „Tratamentul conservator al paradentopatiilor".

Subfiliala Lipova

Şedinţa din 3.II.1964

Livia Csermak: „Despre utilizarea agenţilor tensioactivi în receptură".
Iosefina Labanov: „Pulberi compuse".

Şedinţa din 5.IV.1964

Ema Mişici: „Incompatibilităţi farmaceutice".

Şedinţa din 3.VII.1964

Gabriela Ungor: „Medicamente anticoagulante".

Şedinţa din 26.IX.1964

Silvia Chiriac: „Aerosoli cu Hiason şi Tripsină".

Şedinţa din 3.XI.1964

Ema Mişici: „Medicamente hipotensive".

Subfiliala Lugoj

Şedinţa din 21.II.1964

M. Tomescu: „Pentru o mai strînsă colaborare între medici şi farmacişti".

Şedinţa din 2.III.1964

T. Petrovici: „Acţiunea apelor minerale din staţiunea balneo-climatică Buziaş".

Şedinţa din 29.V.1964

Ştefania Tripcea, Vera Mircea: „Aspecte de la Consfătuirea interregională de farmacie de la Băile Herculane".

Şedinţa din 20.XI.1964

Georgeta Dreislampel: „Noutăţi terapeutice indigene şi din import".

Subfiliala Oravița

Ședința din 9.II.1964

A. Knoblauch : „Medicamente hipotensive".

Ședința din 9.III.1964

P. Chirițescu : „Agenții tensioactivi la receptură".
St. Keller : „Tratamentul diabetului zaharat cu infuzii de *Folia myrtilorum*".

Ședința din 14.III.1964

A. Knoblauch : „Aspecte din activitatea farmaciilor montanistice din Banat".

Ședința din 18.VII.1964

Eliza Matei : „Soluții injectabile preparate în Farmacia nr. 234 Oravița".

Subfiliala Reșița

Ședința din 20.III.1964

V. Țunea : „Forme de educație sanitară folosite în unitățile farmaceutice pe teritoriul orașului Reșița".

Ședința din 7.IV.1964

C. Chiriac : „Colire și utilizarea colirelor. Forme de colire utilizate în unitățile farmaceutice din Reșița".

Ședința din 25.IV.1964

V. Țunea : „Hepatosan-Saprosan".
R. Taulic : „Saprosan-Oxiflavil".

Ședința din 26.V.1964

Eufrosina Țunea : „Incompatibilități farmaceutice".
M. Stoenescu, E. Sporea : „Colabil, Colefilin, Vasoferit".

Ședința din 5.VI.1964

L. Hohoiu : „Moldamin".

Ședința din 5.VII.1964

V. Țunea : „Probleme de deontologie farmaceutică".

Ședința din 6.IX.1964

E. Sporea : „Procafin, Amidazin".
V. Țunea : „Din activitatea cercului de farmacie din Lipova".

Ședința din 4.XI.1964

Ligia Hohoiu : „Substanțe tensioactive, folosite la prepararea emulsiilor".
Ligia Hohoiu, M. Stoenescu : „Probleme de tehnică farmaceutică. Incompatibilități".

Subfiliala Sînnicolaul-Mare

Ședința din 3.I.1964

H. Zwig : „Aplicațiile bentonitelor în receptură".

Ședința din 3.II.1964

F. Ciocani : „Întrebuințarea tween-ului ca agent tensioactiv în receptură".

Şedinţa din 3.IV.1964

H. Zwig : „Emulginul AP şi folosirea lui în receptură".

Şedinţa din 3.VI.1964

I. Schiffman : „Hormonoterapia".

Subfiliala Timişoara

Şedinţa din 14.I.1964

V. Mura : „Probleme de deontologie".

Şedinţa din 27.II.1964

M. Bachner : „Personalul farmaceutic şi atribuţiile lui".
T. Pap : „Otrava în istorie".

Şedinţa din 23.IV.1964

O. Bălănescu : „Cibernetica în medicină şi farmacie".

Şedinţa din 25.VI.1964

A. Mogoşianu, Maria Cristeţiu, Sanda Miclăuş, Angela Crişan : „Experienţa noastră, pe o perioadă de 5 ani în reechilibrarea hidroelectrocalorică a bolnavilor cu soluţii saline şi glucozate".

Şedinţa din 14.VIII.1964

I. Voiculescu „Realizările ştiinţifice ale farmaciştilor din Regiunea Banat, obţinute în cele două decenii de la eliberarea patriei noastre".

Şedinţa din 27.X.1964

Prof. A. Morette : „Condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească un medicament pentru a fi introdus în terapeutică".

Şedinţa din 16.XII.1964

A. Pîrva : „Cîteva consideraţii de ordin general asupra incompatibilităţilor terapeutice".

Filiala Argeş

I. Subfiliala Piteşti

Şedinţa din 30.I.1964

Georgeta Mateiaş, Victoria Negoescu : „Despre cromatografie".
Maria Ciulica : „Comentarii pe marginea buletinelor de analiză pe anul 1963".
Georgescu Ciprian, Iancu Mircea : „Legislaţia în vigoare privind păstrarea, evidenţa, manipularea şi eliberarea produselor toxice şi stupefiante".

Şedinţa din 27.II.1964

C-ţa Raileanu, Fl. Mateiaş, Maria Nicolescu, Iancu Mircea, C. Laibar : „Probleme de deontologie în sectorul farmaceutic".

Şedinţa din 26.III.1964

Felicia Haret, I. Haret : „Tehnica preparării unor fiolaje (acid ascorbic, adrenalină, calciu gluconic, procaină)".
Iancu Mircea : „Romazulan, Saprosan" (recenzie).

Şedinţa din 28.IV.1964

Iancu Mircea : „Ziua mondială a sănătăţii ; lichidarea tuberculozei".
Elena Matei, Elena Marinescu, Iancu Mircea : „Propuneri pentru rezolvarea unor incompatibilităţi întîlnite în practică la farmacia nr. 3, Piteşti".
Elisabeta Penescu : „Stamicin, Hipopresol" (recenzie).

Şedinţa din 29.V.1964

Iancu Mircea: „Realizările sectorului farmaceutic în anii regimului de democraţie populară".

Eug. Pavel, Elena Ionescu, Iulia Vasilescu, Maria Şerbănescu, Magdalena Pavel: „Streptomicina şi aureomicina, generalităţi, forme farmaceutice şi prescripţii magistrale".

Şedinţa din 23.VI.1964

Al. Matei: „Prepararea soluţiilor injectabile în Farmacia nr. 16 Spit. T.B.C.-Piteşti" (demonstraţie practică).

Iancu Mircea: „Dare de seamă asupra Consfătuirii de la Băile Herculane din 15—17.V.1964".

Şedinţa din 2.X.1964

Elisabeta Constantinescu, Elena Ionescu: „Forme farmaceutice cu vitamina C".

Al. Matei: „Dare de seamă asupra consfătuirii de farmacie de la Craiova".

Şedinţa din 20.XI.1964

Al. Matei, Elena Matei: „Medicamente-enzime în tuberculoză".

Şedinţa din 24.XII.1964

Eugenia Corbescu, Dorina Mitocaru: „Propuneri în rezolvarea unor incompatibilităţi întîlnite în practică la Farmacia nr. 1, Piteşti".

Iulia Vasilescu, Felicia Haret: „Dare de seamă asupra Consfătuirii de farmacie de la Sinaia din 4—5.XII.1964.

II. **Subfiliala Cîmpulung**

O. Armăşescu: „Emulsiile".

I. Oprescu: „Pilule".

C. Opran: „Tincturi".

Th. Cristescu: „Consideraţii asupra utilizării taidului ca auxiliar al peniciloterapiei în dermatologie".

Th. Sfiriac: „Colire".

C. Opran: „Acordarea prim-ajutorului în intoxicaţiile cu mercur".

F. Dinulescu, Th. Sfiriac: „Antibiotice şi forme farmaceutice cu antibiotice".

Olga Albulescu: „Medicamente hipotensive".

III. **Subfiliala Slatina**

Şedinţa din 11.II.1964

N. Prelipceanu: „Date privind Conferinţa naţională de farmacie de la Bucureşti, 14—17.XI.1963".

Şedinţa din 9.II.1964

C. Barabas: „Soluţii extractive, metode noi de preparare".

Şedinţa din 9.III.1964

N. Prelipceanu: „Incompatibilităţi farmaceutice, rezolvarea formulelor cu incompatibilităţi întîlnite în Slatina".

Şedinţa din 15.IV.1964

Elena Prelipceanu: „Colirele. Metode noi de preparare".

Deniza Motoc: „Despre doze, importanţa verificării dozelor pentru farmacist".

Şedinţa din 17.V.1964

N. Prelipceanu: „Importanţa controlului calităţii medicamentului".

Şedința din 22.VI.1964

V. Ionescu : „Metode de preparare a soluţiilor injectabile folosite la Spitalul de adulţi — Slatina".
N. Prelipceanu : „Istoria începutului farmaciei în oraşul Slatina".

Şedința din 27.VII.1964

N. Prelipceanu : „Deontologia farmaceutică, aportul cadrelor din Raionul Slatina pentru acordarea unei asistențe sănătoase şi de înaltă calificare".

IV. **Subfiliala Argeş**

Din activitatea subfilialei Curtea de Argeş, redăm următoarele titluri comunicate (fără autor).
„Conservarea medicamentelor".
„Deontologia farmaceutică".
„Corticosteroizi".
„Sulfamide şi antibiotice noi".
„Despre calitatea medicamentelor".
„Hidrolizate de proteină".

V. **Subfiliala Rîmnicu Vîlcea**

„Consideraţii asupra PAS".
„Medicaţia antiacidă şi eupeptică".
„Medicaţia antireumatică".
„Autooxidarea substanţelor farmaceutice şi antioxidanţii folosiţi".
„Analiza calitativă a medicamentului".
„Diureticele".
„Amidazinul".
„Receptura cu antibiotice".
„Serurile şi vaccinurile".
„Problemele deontologiei socialiste".
„Corectivi ai gustului pentru preparatele farmaceutice".
„Realizări în domeniul medicamentului începînd de la 23 August 1944".
„Probleme actuale ale farmaciei ; Rezultatele Consfătuirii de farmacie a Regiunii Banat".

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

CONSIDERAŢII ACTUALE PRIVIND PILULELE, **H. Kaiser, H. Fatum,** I. Pharm. Ztg., 1962, nr. 107, p. 1 612—1 617 ; II. Pharm. Ztg., 1963, nr. 108, p. 168—171 ; III. Pharm. Ztg., 1963, nr. 108, p. 1 517—1 518

Deşi pilulele sînt o formă folosită tot mai puţin, iar farmacopeele, în general, prevăd cel mult o monografie de generalităţi, s-a considerat interesant să se discute consideraţiile expuse de autori în 3 articole succesive, cît şi propunerile pentru o monografie de „Pilule", întrucît unele indicaţii ar putea să fie utile practicii.

I. Pilulele sînt definite de autori ca forme medicamentoase, de obicei sferice, în greutate de 0,10—0,25 g, destinate administrării interne.

La preparare, autorii amintesc excipienţi diluanţi, excipienţi în care să se realizeze o masă vîscoasă, mai ales adsorbanţi, excipienţi aglutinanţi şi dezagreganţi. Pentru prepararea amestecului, se recomandă apă, alcool, sirop glicerină şi mucilagiu de tragacanta. Nu se amintesc excipienţi noi. Pentru drajefiere, se recomandă aceleaşi substanţe clasice : balsam de tolu, salol, uneori unt de cacao, şerlac în formulele cunoscute. Pentru control se amintesc indicaţiile din F. austriacă IX, şi anume : greutatea medie şi timpul de dezagregare. Acesta este discutat mai pe larg şi se analizează aparatura folosită. În 3 tabele se află timpul de dezagregare, stabilit pe 20 de tipuri diferite de pilule proaspăt preparate sau după o păstrare de cîteva zile pînă la 1 an, executat în aparatul Erveka şi după indicaţiile F. Austriace IX, atît în mediu acid (pH= 1,2), cît şi neutru (pH = 7,4) şi alcalin (pH = 8,05). Timpul de dezagregare diferă mult, atît după mediu, cît şi după procedeul de determinare aplicat.

II. Aceleaşi pilule preparate după formule clasice s-au preparat şi în prezenţă de Aerosil. Potrivit datelor experimentale, Aerosilul nu prezintă nici un avantaj la prepararea pilulelor.

În acelaşi timp, se dă un proiect pentru monografie de pilule pentru DAB VII. În proiect este dezvoltată mai mult determinarea timpului de dezagregare.

III. În ultima lucrare se analizează din nou problema dezagregării pe 11 tipuri de pilule, cu unele indicaţii practice privitoare la conducerea determinării.

N. Stanciu

IMPORTANŢA MĂRIMII PARTICULELOR ÎN TERAPIE, **H. E. Klie,** Dtsch. Apoth. Ztg., 1964, nr. 104, p. 950—955

Mărimea particulelor substanţelor dispersate are, în multe preparate farmaceutice, o influenţă deosebită asupra acţiunii lor. La prelucrarea în diferite forme farmaceutice mărimea particulelor poate fi modificată, fie în sensul că mărimea iniţială se schimbă, fie că substanţa iniţială solubilă trece într-un compus mai greu solubil. Aceste modificări pot apărea la orice adaos de substanţă străină şi diferă în funcţie de substanţă sau de forma în care aceasta se prelucrează.

Ca exemplu se poate discuta comportarea unor substanţe în comprimate.

La prelucrarea în comprimate, mărimea particulelor se poate modifica prin cristalizarea favorizată de lichidul cu care se face granularea. Forma iniţială a cristalelor pulverizate poate trece într-o altă formă cu unele proprietăţi diferite.

Adaosul de excipienţi la granulare şi comprimare trebuie selecţionat în spirit critic. Astfel, de exemplu, prezenţa de *Tween* poate duce la formarea de aglomerate de substanţă care se dezagregă încet ; carboximetilceluloza, în prezenţa acidităţii stomacale, poate duce la aglomerarea sau la precipitarea substanţei.

Folosirea de substanţe pulverizate foarte avansat (1—20 μ) este, uneori, ne-

cesară asigurării acțiunii medicamentelor, dar printr-o resorbție mărită pot surveni supradozări.

Particule foarte fine de substanță pot duce și la reacții secundare ca : iritații stomacale (sulfat de bariu coloidal), modificări de acțiune fiziologică (p-hidroxipropiofenonă), provocarea, prin intermediul unei resorbții rapide, de concentrații sanguine mari sau, prin formare de metaboliți, să se elimine repede.

Alegerea mărimii particulelor trebuie, deci, să fie bine justificată farmacologic și clinic.

Din punct de vedere farmaceutic, alegerea mărimii particulelor are, de asemenea, importanță.

— La substanțe solide a căror soluții saturate sînt siropoase, trebuie evitată o pulverizare prea avansată, deoarece filmul dintre interfețele particulelor duce la aderarea lor și la scăderea solubilității.

— Proprietățile de curgere a pulberilor scad pe măsură ce acestea devin mai fine, factor de care trebuie să se țină seama la exactitatea dozărilor în umplere (comprimate).

— La particule foarte fine, suprafața specifică mare favorizează absorbția umidității.

— La amestecarea substanțelor cu particule de mărimi diferite pot apărea repartiții inegale ale comprimatelor.

— Stabilitatea amestecurilor de substanțe fin pulverizate este influențată mai ușor de factorii externi (oxidări, fotosensibilizări, hidrolize).

— La pulverizarea mecanică a substanțelor există anumite limite tehnice și anume :

— nu se poate realiza o pulverizare peste o anumită limită, din cauza pericolului de explozie, datorit sarcinilor electrostatice ale particulelor ;

— în amestec există particule de mărimi diferite (de exemplu acidul boric are diametrul de 1—50 μ);

— la pulverizare pot apărea modificări ale structurii cristaline și eventual alte modificări.

În lucrare, se discută mărimea particulelor, care se poate realiza în mori cu bile, în funcție de timp, sau prin porfirizare, precum și prin metodele preconizate pentru determinarea lor.

Pentru amănunte este necesar să se consulte lucrările de specialitate citate.

N. Stanciu

INFLUENȚA COMPONENTELOR DIN COMPRIMATE ASUPRA SOLUBILIZĂRII SUBSTANȚEI ACTIVE. I. Importanța unei agitări adecvate pentru stabilirea gradului de solubilizare în concordanță cu comportarea *in vivo*, **G. Levy și colab.**, J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 1 039—1 046. II. Influența mărimii particulelor, a concentrației de amidon și a presiunii de comprimare, **G. Levy și colab.**, J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 1 047—1 051. III. Lubrefianți pentru comprimate, **G. Levy și colab.**, J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 1 139—1 144

I. La controlul comprimatelor, metodele oficinale urmăresc în general, timpul de dezagregare. Pentru acțiunea medicamentului încorporat în comprimate, este important să se stabilească viteza de solubilizare în tractul gastrointestinal. Unele metode care urmăresc acest proces pot fi valorificate numai dacă ele se dovedesc în concordanță cu rezultatele clinice. Un factor al comparării rezultatelor este cel al intensității de agitare a comprimatelor controlate *in vitro*, care trebuie să corespundă condițiilor fiziologice.

În această lucrare, s-a urmărit sistematic influența agitării asupra vitezei de dizolvare a comprimatelor, folosind ca substanță activă acid acetilsalicilic în comprimate agitate într-o aparatură diferită, iar pentru controlul roentgenologic *in vivo* comprimate cu sulfat de bariu.

În cercetări roentgenologice se constată că, în condiții normale, conținutul stomacal se mișcă destul de puțin și comprimatele nu se repartizează în întreg stomacul, ci rămîn unite în agregate. Această comportare ar corespunde „testului în flacon“, experimentat de autori. Comprimate cu un timp de dezagregare în stomac, de 3,5 minute, nu se dezagregă complet în 13 minute, ci numai după 30 de minute. După 45 de minute, particulele de comprimat trec în intestin, fără a fi dispersate uniform; această dispersare are loc după aproximativ 60 de minute. Această întîrziere este datorită parțial și mucilagiilor din stomac. În experimentarea *in vitro*, condițiile diferă deci mult și rezultatele nu se pot suprapune. Printr-o agitare mai intensă, gradul de dizolvare crește mult. În stomac particulele de granulate separate din comprimat prin dezagregare se pot menține ca atare încă un anumit timp, pe cînd prin agitare ele se pot desface mult mai repede în par-

ticule mici sau în pulberea de componente și viteza de solubilizare este crescută. Experiențe făcute cu acid acetilosalicilic singur și cu adaos de substanțe alcaline, ca și prin agitare diferită, controlată comparativ în aparatele propuse pentru urmărirea dezagregării, confirmă această comportare. La fel dacă se fac experimentări cu comprimate preparate cu o masă hidrofobă. La o agitare intensă, viteza de solubilizare este crescută față de comprimate neagitate.

Pe bază experimentală, se interpretează și teoretic relația dintre viteza de dizolvare și intensitatea agitării, stabilind existența unui factor de proporționalitate liniar, în funcție de substanță. Compararea dizolvării obținute la o agitare intensă poate fi astfel transpusă la condițiile unei agitări scăzute, apropiată condițiilor fiziologice. Deviațiile normale care rezultă față de calcul trebuie însă stabilite experimental.

II. Viteza de solubilizare a substanțelor active și acțiunea lor sînt în funcție și de alți factori legați de componentele care se află asociate în comprimat și de modul de preparare. Între timpul de dezagregare și viteza de dizolvare a substanțelor active nu există o relație directă. Mărimea granulatelor supuse comprimării, cantitatea de amidon din granulate, cît și presiunea de comprimare sînt factori importanți în această problemă

În general, viteza de dizolvare crește pe măsură ce mărimea granulatelor este mai mică, fără a fi însă proporțională cu suprafața granulatelor.

Conținutul în amidon de la 0 la 20%, de asemenea, favorizează dizolvarea. Creșterea presiunii de comprimare de la 715 la 5 720 kg/cm^2 provoacă, de asemenea, o creștere a vitezei de dizolvare datorită sfărîmării granulatelor și, implicit, creșterii suprafeței.

Viteza de solubilizare se modifică în funcție de timpul de conservare, și o dată cu natura substanței active din comprimat. Lucrarea dă unele indicații în acest sens, atrăgînd atenția și asupra unor factori care influențează absorbția în tractul gastrointestinal, de care, de asemenea, trebuie să se țină seama la o evaluare practică a resorbției.

III. Viteza de dizolvare este în funcție și de excipienții folosiți la prepararea comprimatelor. În prezența stearatului de magneziu (excipient hidrofob), viteza de dizolvare este întîrziată, pe cînd în prezența laurilsulfatului de sodiu (lubrefiant tensioactiv), dizolvarea este crescută. Excipienții ca: stearat de magneziu, acid stearic, talc și alți excipienți hidrofobi scad viteza de dizolvare, deoarece reduc suprafața de contact între dizolvant și substanță. Laurilsulfatul de sodiu, din contra, permite contactul și pătrunderea dizolvantului în comprimat.

Timpul de dezagregare, cît și viteza de dizolvare diferă și în acest caz, în funcție de intensitatea de agitare.

N. Stanciu

STABILITATEA VITAMINEI A ÎN SOLUȚII APOASE. IV. GALENICA VITAMINELOR, Pharmazie, 1964, nr. 19, p. 606

Dizolvarea vitaminei A în soluții apoase în prezență de solubilizanți a fost cercetată într-un număr de lucrări din ultimul timp, ca și stabilizarea ei, în sensul de a se evita o inactivare.

Ca stabilizant, respectiv antioxidant bun, s-a dovedit în special α-tocoferolul atît pentru soluții uleioase, cît și apoase. Stabilizarea este parțială, în funcție și de pH, cea mai bună stabilizare obținîndu-se la pH 4,7. Solubilizarea soluției uleioase de vitamină A în apă se face în prezență de polisorbitani. Solubilizarea este explicată în sensul că miceliile formate de solubilizant învăluie particulele de vitamine și favorizează astfel și o stabilizare. Acțiunea este mai mare față de vitamină decît față de esterii săi. Stabilitatea vitaminei A în soluții apoase este favorizată de glicoli și glicerină; din contra, urme de metale grele și mai ales alcoolul antrenează o inactivare rapidă. Stabilizarea soluțiilor de vitamină A trebuie să fie astfel realizată încît să asigure acțiunea ei pe tot timpul administrării.

În încercările făcute de autori s-au preparat soluții de vitamină A de 5 000 000 μ % în prezență de 15% polisorbitan 80, stabilizate în soluție apoasă cu α-tocoferol 3% și zaharoză sub azot și urmărite timp de 1 an.

Rezultatele arată că la 0,025% α-tocoferol intervine, chiar în 30 de zile, o inactivare de proximativ 20% care în 12 luni trece de 40% chiar la păstrarea la rece. În prezență de 3% α-tocoferol, eventual asociat cu acid ascorbic, 0,1%, acid nordehidroguaiaretic 0,001% și EDTA 0,2% sau acid citric 0,1% în scopul de a fixa urmele de metale grele după 12 luni nu sur-

vine decît o inactivare de 2—10%. Dacă soluţiile se păstrează închise sub azot la temperatură normală, inactivarea este mult mai accentuată trecînd de 2,5% pentru soluţie cu 0,025% α-tocoferol şi de 5—10% la celelalte în timp de 12 luni.

Dacă la aceeaşi temperatură, flacoanele se deschid zilnic, inactivarea în timp de 1 an trece de 70% pentru soluţiile cu 0,025% α-tocoferol şi de 20—40% pentru celelalte.

Stabilizarea cea mai bună se obţine cu α-tocoferol 3%, acid ascorbic 0,1%, acid nordehidroguaiaretic 0,01% şi EDTA 0,2%, la păstrarea sub azot la întuneric.

N. Stanciu

CERCETĂRI ASUPRA CEDĂRII ANTIBIOTICELOR DIN UNGUENTE, **R. I. Yousef**, Sci. Pharm., 1964, nr. 32, p. 206

Cercetări făcute în legătură cu cedarea medicamentelor din diferite forme au dus la concluzia că, în prezenţa tensioactivilor, această cedare poate fi modificată, fie în sensul unei viteze de cedare mai mare, fie peste o anumită concentraţie, o scădere a acestei viteze. De asemenea s-a putut stabili că difuzarea unor substanţe din unguente este mărită de unii tensioactivi, diferită de natura lor sau la asocieri de tensioactivi.

În lucrarea de faţă se urmăreşte cedarea substanţei active din baze de unguente. Ca substanţă activă s-au folosit antibiotice şi anume cloramfenicol 0,25—4,4% clorhidrat de tetraciclină 0,25—4%, sulfat de streptomicină 0,125—4% şi sulfat de neomicină 0,125—2%. Ca bază de unguente s-a folosit vaselina singură şi în prezenţă de 1—5% Tween 20. Cedarea substanţei active s-a urmărit prin zona de inhibare provocată de antibiotic pe culturi făcute pe plăci de agar.

Din datele obţinute rezultă că prezenţa tensioactivului activează mult cedarea din unguente a cloramfenicolului, mai puţin a tetraciclinei şi neomicinei şi nu influenţează cedarea streptomicinei. Cantitatea optimă de Tween 20 care favorizează cedarea chiar în cazul cloramfenicolului este de 1%; la 5% *Tween 20*, cedarea este crescută prea puţin. La diferite concentraţii de antibiotic, zona de inhibare sau cedare nu creşte proporţional cu concentraţia la nici unul dintre antibiotice.

N. Stanciu

INFLUENŢA EXCIPIENTULUI ASUPRA PENETRAŢIEI PRIN PIELE, **C. W. Barret, J. W. Hadgaft** şi colab., J. Pharm. Pharmacol., 1964, nr. 16, p. 1 045

Pentru a urmări viteza de cedare a substanţelor active din excipienţi şi pătrunderea şi absorbţia lor prin piele au fost elaborate diferite metode. Deşi metodele *in vitro* dau în unele cazuri indicaţii satisfăcătoare, ele diferă prea mult de condiţiile fiziologice, pentru a avea o valoare reală. Din acest motiv s-a căutat să se stabilească metode prin care să se determine mai concret penetrarea substanţelor active prin piele fie pe animale de experienţă, fie pe om. Totuşi şi aceste metode prezintă unele contradicţii; în primul rînd, unele rezultate obţinute pe animal nefiind identice cu cele care se obţin pe om, iar în al doilea rînd din cauza diferenţei dintre bolnavi şi chiar a diferenţei care survine atunci cînd preparatul se aplică pe regiuni diferite de piele. De asemenea s-a constatat în experienţe cu corticosteroizi că există o diferenţă considerabilă în penetrarea percutanată, atunci cînd preparatul se aplică pe piele şi se izolează de exterior sau cînd acesta este aplicat liber; în acelaşi sens s-a observat o absorbţie diferită, în funcţie de hidratarea locală a pielii.

Pentru verificarea influenţei excipienţilor asupra penetraţiei substanţelor active prin piele, autorii folosesc metoda de aplicare locală pe antebraţ a unor cantităţi bine determinate de unguent izolate de exterior printr-o foaie de polietilen. Ca excipienţi pentru unguente s-a folosit unguentul hidrofil şi unguentul lipofil (B.P.) vaselină şi unguent de polietilenglicol 1 500 (B.P.). Ca substanţă activă s-a folosit nicotinat de metil în cantităţi identice, dispersat în excipientul topit. Cantităţile de nicotinat de metil au variat între 0,001 şi 1,0%. Penetrarea substanţei prin piele s-a făcut prin înregistrarea timpului în minute, la care apare eritemul în jurul cercului de unguent aplicat. Cînd după 1 oră nu s-au înregistrat eriteme s-a considerat că proba este negativă. În acest mod s-a aflat pentru fiecare bază de unguent în parte concentraţia minimă şi timpul în care se produce eritemul.

Între baza de unguent hidrofil şi lipofil s-a constatat o diferenţă mică atît în ceea ce priveşte concentraţia de substanţă activă, cît şi a timpului

în care apare eritemul. Penetrarea este mai scăzută din vaselină și mult mai înceată din polietilenglicol.

În prezență de 40—60% glicerină încorporată în baza de unguent hidrofil se observă de asemenea o scădere a acțiunii substanței, pe măsură ce concentrația în glicerină crește.

Pe baza rezultatelor obținute se discută modul de acțiune al excipienților. Penetrarea unui medicament prin piele depinde în mod esențial de solubilitatea lui în apă și lipide, rolul excipientului fiind considerat ca secundar. De asemenea, un factor hotărîtor este modificarea prin hidratare a stratului cornos al pielii. Excipienții anhidri grași accelerează probabil hidratarea prin împiedicarea evaporării umidității pielii. Umectanții din unguente produc un efect contrar, iar excipienții hidrofili provoacă de asemenea modificări neînsemnate.

Nicotinatul de metil fiind solubil atît în apă, cît și în lipide este cedat repede de excipienți. Din polietilenglicol, penetrarea este mai lentă, datorită fie lipsei de hidratare a pielii, fie unui efect osmotic, care tinde să deshidrateze stratul cornos, fie unui coeficient de difuziune a nicotinatului de metil scăzut în acest excipient. Aceeași observație este valabilă și pentru unguentele care conțin glicerină.

N. Stanciu

METODE CLASICE ȘI MODERNE DE „TRATAMENT ANTIMICROBIAN", **K. Steiger Trippi,** Amer. J. Hosp. Pharm., 1964, nr. 21, p. 11

În viitoarea ediție a Farmacopeei elvețiene, noțiunea de metode de sterilizare urmează să fie înlocuită cu aceea de tratament antimicrobian, aceasta fiind mai cuprinzătoare și mai reală. Prin tratamente antimicrobiene se înțeleg procedeele aplicate pentru a obține medicamente, droguri sau recipiente lipsite de microorganisme.

Din punct de vedere farmaceutic, criteriile după care trebuie să se aleagă un tratament antimicrobian sînt în funcție de proprietățile fizico-chimice ale materialului de sterilizat și de influența procedeului asupra acestor proprietăți, de acțiunea antimicrobiană care se poate realiza, de posibilitatea sau necesitatea de a aplica procedeul pe materiale ca atare sau după ambalarea lor în diferite recipiente sau ambalaje adecvate, de prețul respectiv, de condițiile economice legate de aplicarea procedeului, de acțiunea eventuală asupra personalului respectiv, de necesitatea unor condiții de protecție. Față de unele procedee clasice aplicate pentru sterilizarea medicamentelor se ridică obiecții care arată, pe baze experimentale, că nu se pot obține materiale sau preparate sterile. Astfel, prin filtrarea prin diferite filtre, fibre artificiale sau plăci metalice, în afară de unele inconveniente fizico-chimice nu se obțin preparate sterile; prin încălzirea în vapori fluenți sau băi de apă la 100° nu se distrug toate microorganismele, chiar dacă încălzirea durează mai multe ore. Încălzirea la 120°, iar după prevederile Farm. Austr. la 140°, timp de 20 de minute, poate duce la rezultate dacă procedeul este aplicat corect, în sensul că se obține distrugerea tuturor formelor vegetative de microorganisme, a sporilor și virusurilor, dar multe produse nu rezistă la această temperatură, iar în medii anhidre rezultatele nu sînt satisfăcătoare (soluții de glicerină, soluții uleioase). Cu atît mai puțin rezistă numeroase medicamente la 140°, operația în acest caz fiind legată și de unele inconveniente tehnice. Metodele moderne de sterilizare care recurg la radiațiile ionizante trebuie să țină seama în special de faptul că virusurile au o rezistență mai mare decît sporii și formele vegetative, că unele substanțe se modifică sub acțiunea radiațiilor, de costul instalațiilor și sistemul de protecție a personalului.

Folosirea sterilizării cu gaze, în special cu oxid de etilen și β-propiolactonă, duce la rezultate bune în condiții corecte de concentrație, umiditate, temperatură și timp de contact, care trebuie experimentate pentru fiecare caz în parte. Această sterilizare „la rece" duce însă numai la o acțiune superficială de contact, necesită instalații verificate și impune verificarea unor reacții posibile cu materialul de sterilizat.

Față de complexitatea problemelor ridicate de sterilizarea medicamentelor se vede că nu s-a ajuns încă la un procedeu general și sigur de sterilizare, ci pentru fiecare caz în parte trebuie făcut un studiu critic, cu avantajele și inconvenientele respective.

N. Stanciu

STABILIZAREA ÎN SOLUŢII INJECTABILE A CIANOCOBALAMINEI ÎN ASOCIERE CU ALTE VITAMINE DIN GRUPA B, **F. Gstirner, S. K. Bajeva,** I. Pharm. Ztg., 1964, nr. 109, p. 1 780—1 784 (86 ref. bibl.); II. Pharm. Ztg., 1964, nr. 109, p. 2 029 – 2 032 (6 tab., 13 ref. bibl.)

I. În legătură cu sterilizarea şi stabilizarea soluţiilor injectabile de cianocobalamină s-au făcut cercetări numeroase ; cercetările asupra soluţiilor în care cianocobalamina este asociată cu alte substanţe sînt mai puţin numeroase şi rezultatele sînt parţial contradictorii. Descompunerea cianocobalaminei în soluţii este în funcţie de o serie de factori, dintre care se pot aminti :

— *Influenţa reacţiei mediului.* Soluţii izotonice de cianocobalamină se pot steriliza la 115°, dacă pH-ul este cuprins între 4 şi 7 ; sub pH 4,0 şi peste pH 7,0 intervin descompuneri importante. În prezenţă de alte substanţe, chiar dacă pH-ul este respectat fără o stabilizare adecvată, intervin descompuneri, ceea ce în general duce la recomandarea unei preparări aseptice.

— *Influenţa luminii.* Soluţii de cianocobalamină, chiar la pH 4—7, supuse acţiunii directe a luminii solare, suferă modificări care se pot decela prin spectrul de adsorbţie. Lumina echivalentă cu radiaţiile solare duce la o pierdere de 10% în cianocobalamină pentru fiecare 30 de minute. În lumina difuză, în 6 luni poate interveni o pierdere de peste 80%. În acelaşi timp, hidroxocobalamina rezultată prin acţiunea luminii este oxidată mai mult de către oxigenul din aer.

— *Influenţa substanţelor reducătoare.* Cianocobalamina este distrusă de unele substanţe reducătoare, de exemplu, acidul ascorbic, în 24 de ore, la 30°, o inactivează pînă la 50% ; la fel cisteina, hidrochinona, tioderivaţii, derivaţii sulfuroşi, glucoza şi altele.

În prezenţă de aneurină, produsele de descompunere ale aneurinei reacţionează şi ele catalitic asupra inactivării. Cînd aneurina este asociată singură în cantităţi mici cu cianocobalamina, descompunerile sînt reduse ; cînd aneurina trece de 1%, ele sînt mai accentuate. Raportul limită de concentraţii nelegat de inactivări este de 120:1 (aneurină : cianocobalamină). Cînd aneurina se asociază în acelaşi timp şi cu nicotinamida, inactivările sînt mai mari.

Din aceste comportări ale cianocobalaminei rezultă că prepararea soluţiilor injectabile trebuie să se facă în condiţii bine definite, în care să se realizeze un pH acid, să se evite substanţe reducătoare, să se lucreze ferit de lumină şi cianocobalamina să se stabilizeze cu stablizanţi potriviţi.

Cianocobalamina poate fi stabilizată mai bine cu 0,001% feri- sau ferocianură de potasiu, precum şi cu 0,005—0,5% hidroxinitrili alifatici sau aromatici.

II. Pentru stabilizarea cianocobalaminei în cantităţi mici în soluţii injectabile s-au experimentat numeroase substanţe, fără a se putea realiza soluţii care să nu se inactiveze de loc. În general, soluţiile diluate se inactivează mai repede. Fenomenul se repetă şi în cazul cînd cianocobalamina este asociată cu aneurină, nicotinamidă şi piridoxină, păstrate în cantităţi neschimbate. Astfel, soluţii care alături de aceste substanţe conţin 1 000, 500, 120 respectiv 1/2 µg/ml cianocobalamină se inactivează în decurs de 3 săptămîni la 37°, aproximativ 4, 15, 26 şi respectiv 100%.

În numeroase cercetări experimentale, autorii cercetează stabilizarea soluţiilor de cianocobalamină de 1 000, 500 şi 100 mg/ml, stabilind că soluţiile mai concentrate pot fi stabilizate cu tiocianat de potasiu şi cianură de potasiu 20 mg, respectiv 1 mg/ml, cînd pierderea după 1 an este de aproximativ 4,8% ; la soluţii cu 500 µg/ml, pierderile în condiţii optime de stabilizare sînt de 5,3%, pe cînd soluţiile diluate, chiar după 6 săptămîni, se inactivează 12,8—8% ; acţiunea toxică datorită cantităţilor mici de stabilizator este exclusă.

N. Stanciu

CONSERVAREA ANTIMICROBIANĂ A PREPARATELOR GALENICE, **H. Hoss,** Pharm. Acta Helv., 1964, nr. 39, p. 721—733 (5 tabl., 2 fig., 27 ref. bibl.)

Necesitatea folosirii de conservanţi antimicrobieni în medicamente, pentru a evita invadarea lor de bacterii, ciuperci sau mucegaiuri, este o condiţie a calităţii medicamentelor. În linii mari, această problemă este simplă. În soluţii şi suspensii injectabile, ca şi în soluţii oftalmice trebuie adăugate, după caz, substanţe bactericide, în picăturile pentru nas substanţe bac-

teriostatice, în soluţii destinate administrării interne substanţe fungicide, iar în medicamente apoase, moi sau lichide destinate aplicării externe inclusiv emulsii şi geluri, substanţe fungicide şi bacteriostatice.

O sistematizare asemănătoare în funcţie de diferite recomandări, de frecvenţa folosirii, ca şi de întrebuinţarea în practică a conservanţilor s-ar putea face în următoarele grupe de substanţe şi întrebuinţare a lor :

1. alcooli alifatici (clorbutanol), alcooli aromatici (alcool fenilmetilic) şi fenoli şi substanţe fenolice (tricrezol, nipaesteri), primii pentru soluţii injectabile şi nipaesterii pentru soluţii oftalmice, soluţii care se administrează intern, emulsii şi geluri ;

2. săruri de amoniu cvaternar, pentru soluţii oftalmice şi care se introduc în nas ;

3. clorhexidina (sub formă de gluconat sau diacetat), în acelaşi scop ;

4. combinaţii organice de mercur (azotat borat fenilmercuric), în acelaşi scop şi uneori în soluţii parenterale ;

5. acizi organici (acid benzoic, acid sorbic), în soluţii care se administrează intern, emulsii, geluri.

Aceste sistematizări şi indicaţii sînt însă foarte vagi şi pot duce la folosirea neraţională şi mai ales la o lipsă de acţiune a conservantului. Este destul să se amintească faptul că în geluri, mulţi conservanţi sînt inactivi, că uneori dopurile de cauciuc pot fixa conservantul sau că, de exemplu, esterii de acid p-hidroxibenzoic, după cum s-a stabilit recent, nu împiedică dezvoltarea unor microorganisme cu *Pseudomonas aeruginosa.* Pe de altă parte trebuie să se ţină seama că fiecare grup de substanţă are un anumit mod de acţiune, că în anumite concentraţii uzuale nu se obţine decît o acţiune bacteriostatică, iar asocierea cu unele substanţe poate duce la inactivări sau incompatibilităţi. Timpul şi temperatura de contact are de asemenea importanţă, ca şi reacţia mediului în care conservantul trebuie să acţioneze.

Alcoolii şi fenolii folosiţi pentru conservare sînt parţial solubili în apă. Cînd derivaţii sînt insolubili în apă, ei sînt şi inactivi (hexaclorofenul). Ei acţionează asupra celulei prin faptul că sînt liposolubili, coagulează proteinele şi membrana citoplasmatică devine permeabilă pentru componentele din celule. Nu acţionează asupra enzimelor celulare, astfel încît nu survin adaptări sau rezistenţe. În general, alcoolii şi fenolii la concentraţii date sînt bactericizi puternici. Fenolii în mediu alcalin sînt inactivi. Clorbutanolul în mediu neutru şi mai ales alcalin este nestabil. Folosirea lui nu este în general favorabilă. Un alcool mai activ este alcoolul p-clor-β-feniletilic 0,2—0,4%. Nipaesterii nu acţionează satisfăcător în soluţii parenterale, iar în soluţii oftalmice sînt iritanţi. În unele soluţii sînt bacteriostatici satisfăcători. Alcoolii şi mai ales fenolii sînt fixaţi de dopuri de cauciuc.

Sărurile de amoniu cuaternar sînt bactericizi puternici. Ele se fixează pe suprafaţa microorganismelor şi distrug structura citoplasmei. Dau cazuri de adaptare şi rezistenţă. În soluţii oftalmice şi nazale prezintă o acţiune bactericidă rapidă, lipsită de iritaţii locale.

De curînd au fost experimentate, cu rezultate bune, clorhexidina care se foloseşte sub formă de gluconat solubil peste 20% sau diacetat solubil 1,9%. Baza este solubilă 0,9%. Prezintă aceleaşi incompatibilităţi ca şi sărurile de amoniu cauternar. Clorhexidinele sînt bactericide în concentraţii de 1:17 500 pînă la 1:50 000. În aceste concentraţii nu distrug unii spori. Pentru soluţii oftalmice prezintă avantajul de a nu fi tensioactive şi nu lezează ochiul.

Derivaţii organici de mercur acţionează bactericid în concentraţii de 1:5 000—1:10 000. Sînt absorbiţi de dopurile de cauciuc. Acţionează în mediu neutru şi slab acid, probabil prin blocarea grupărilor HS- ale enzimelor.

Acidul benzoic se foloseşte mai rar pentru conservare. Studii interesante s-au făcut cu acid sorbinic, mai ales în industria alimentară. În medicamente lichide, acizii împiedică creşterea microorganismelor. Acidul sorbinic se oxidează însă uşor şi trebuie stabilizat. Aplicat pe piele şi mucoase este iritat. Acţiunea lui este mai mare în mediu acid.

Asocierea unor conservanţi cu emulgatori şi agenţi de suspensie trebuie bine verificată experimental, deoarece prin formare de complecşi, acţiunea bactericidă este scăzută sau complet inhibată.

Încălzirea soluţiilor unde este posibil, în prezenţă de conservanţi, grăbeşte distrugerea microorganismelor.

N. Stanciu

SOMMAIRE

Page

Gh. Ciogolea — **Le prestige de l'école et de la science pharmaceutique roumaine au-delà des frontières** 385

REVUE GÉNÉRALE

G. Borş — **Méthodes utilisées dans la toxicologie chimico-judiciaire** 393

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Moraït, Elena Lehene, V. Zota — **Recherches concernant la synthèse de quelques nouveaux uréthanes ayant une éventuelle activité cytostatique (III). N-(chlore-diphényl-sulfone)-uréthanes-o-substitués par des radicaux ayant plus de 4 atomes de carbone** . . . 397

R. Zitti, Marcela Gheorghiu — **La flore médicinale du district de Cîmpulung** 403

L. Ádám, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **Contribution à l'étude de la valorisation de la plante** Rumex alpinus. **Note II. La dynamique de l'accumulation des dérivés anthracéniques et des tannins dans les organes souterrains** 411

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Contribution au contrôle statistique de la division des comprimés** 417

R. Vasiliev, Elena Şişman, Vera Pazarina, S. Berghianu, C. Marinesco — **Recherches en vue de l'utilisation des méthodes de titrage radiométrique dans le contrôle des médicaments radio-actifs** 423

A. Constantinesco, T. Stan, N. Niţesco — **Contribution à l'étude des solutions photo-protectrices** 429

DE L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE

DOCUMENTATION. TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

INHALT

Seite

Gh. Ciogolea — **Das Ansehen der rumänischen pharmazeutischen Schule und Wissenschaft im Ausland** 385

ALLGEMEINREFERATE

G. Borş — **In der gerichtlichen Toxikologie zur Anwendung gelangende Verfahren** 393

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALUNTERSUCHUNGEN

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, V. Zota — **Untersuchungen zur Darstellung neuer Urethane, unter Umständen mit zytostatischer Wirkung (III). O-substituierte N-(Chlor-diphenyl sulfon-) Uretahne mit Radikalen von über 4 Kohlenstoffatomen** 397

R. Zitti, Marcela Gheorghiu — **Die Arzneipflanzen im Rayon Cîmpulung** . . 403

L. Ádám, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **Zur Nutzung der Pflanze** Rumex alpinus. **II. Mitteilung : Dynamik der Speicherung von Anthracenderivaten und Tanninen in den unterirdischen Organen** 411

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Zur statistischen Kontrolle der Aufteilung von Tabletten** 417

R. Vasiliev, Elena Şişman, Vera Pazarina, S. Berghianu, C. Marinescu — **Untersuchungen zur Anwendung der radiometrischen Titrationsverfahren bei der radioaktiven Arzneimittelkontrolle** 423

A. Constantinescu, T. Stan, N. Niţescu — **Zur Untersuchung von Lichtschutzlösungen** 429

AUS DER TÄTIGKEIT DER PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

DOKUMENTATION. PHARMAZEUTISCHE TECHNIK

12

CONTENTS

Page

Gh. Ciogolea — **The prestige of the rumanian school of pharmacy and pharmaceutical science abroad** 385

GENERAL REPORTS

G. Borş — **Techniques employed in judicial chemical toxicology** 393

ORIGINAL CONTRIBUTIONS. EXPERIMENTAL RESEARCH

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, V. Zota — **Studies on the synthesis of new urethans with potential cystostatic activity. (III). N-(chlore-dyphenile-sulphone) urethanes with substitution of radicals and more than four carbon atoms** 397

R. Zitti, Marcela Gheorghiu — **Medicinal flora in the Cîmpulung district** . . 403

L. Ádám, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **Contributions to the study of the** Rumex alpinus **valorification. Note II. Dynamics of anthracene derivatives and tanins accumulation in the subterranean organs of the plant** . . . 411

TECHNIQUE. WORK RATIONALIZATION

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Contributions to the statistical control of tablets division** 417

R. Vasiliev, Elena Şişman, Vera Pazarina, S. Berghianu, C. Marinescu — **Studies in the field of radiometric titration methods for the control of radioactive drugs** 423

A. Constantinescu, T. Stan, N. Niţescu — **Contributions to the study of photoprotective solutions** 429

FROM THE ACTIVITY OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY

DOCUMENTATION. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

Г. Чоголя — *Престиж румынской фармацевтической школы и науки за рубежом* 385

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

Г. Борш — *Применяемые в судебно-химической токсикологии методы* 393

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. Мавродин, Д. Оцеляну, Аурора Мораит, Елена Лехене, В. Зота — *Исследования по вопросу синтеза некоторых новых уретанов, обладающих возможнойцитостатиче ской активнотью. Сообщение III. N-хлордифенилсульфон) уретаны-О — замещенные радикалами и обладающие больше чем 4 атомами углерода* 397

Р. Зитти, Марчела Георгиу — *Лекарственная флора района Кымпулунг, РНР* 403

Л. Адам, Маргарета Гинс, З. Кишдьордь — *К вопросу об использовании растения* Rumex alpinus. *Сообшение II. Динамика накопления антраценовых производных, а также и таннинов в подземных органах этого растения* . . 411

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИИЯ ТРУДА

В. Попович, А. Швейгер, А. Шпитцер — *К вопросу о статистическом контроле распада таблеток* 417

Р. Васильев, Елена Шишман, Вера Пазарина, С. Бергяну, К. Маринеску — *Исследования по вопросу методов радиометрического титрования при контроле радиоактивных медикаментозных препаратов* 423

А. Константинеску, Т. Стан, Н. Ницеску — *К вопросу о фотозащитных растворах* 429

ИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

ДОКУМЕНТАЦИЯ. АПТЕЧНАЯ ТЕХНИКА

1965 DEC 22

FARMACIA Nr. 7/1965

SUMAR

Pag.

Gh. Ciogolea — **Prestigiul școlii și științei farmaceutice românești peste hotare** 385

REFERATE GENERALE

G. Borș — **Metode folosite în toxicologia chimico-judiciară** 393

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Al. Mavrodin, D. Oțeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, V. Zota — **Cercetări privind sinteza unor noi uretani cu eventuală activitate citostatică (III). N-(clordifenilsulfon)-uretani-O-substituiți cu radicali, avînd peste 4 atomi de carbon** 397

R. Zitti, Marcela Gheorghiu — **Flora medicinală spontană din raionul Cîmpulung** 403

L. Ádám, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — **Contribuție la studiul valorificării plantei** Rumex alpinus. **Nota a II-a. Dinamica acumulării derivaților antracenici și a taninurilor în organele subterane** . . 411

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Contribuții la controlul statistic al divizării comprimatelor** 417

R. Vasiliev, Elena Șișman, Vera Pazarina, S. Berghianu, C. Marinescu — **Cercetări în vederea utilizării metodelor de titrare radiometrică în controlul medicamentelor radioactive** 423

A. Constantinescu, T. Stan, N. Nițescu — **Contribuții la cercetarea soluțiilor fotoprotectoare** 429

RECENZII

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂȚII DE FARMACIE

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

DIN SUMARELE REVISTELOR PRIMITE ÎN SCHIMB

I. P. „Informația" — c. 2307 | 41 500 | **Lei 6**

E 2159

REFERĂLVA

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU
farm VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

8

August 1965

[library stamp]

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

str. Progresului 8—10, raion 16 Februarie
telefon : 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenția cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăților de Științe Medicale publică un număr de 20 reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecție a revistelor care vă interesează, abonați-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	Titlul revistei	Nr. de apariții anuale	Costul unui abonament anual
1	Chirurgia	12	120
2	Dermato-Venerologia	6	60
3	Farmacia	12	72
4	Fiziologia normală și patologică	6	72
5	Ftiziologia	6	60
6	Igiena	12	96
7	Medicina internă	12	108
8	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9	Morfologia normală și patologică	6	72
10	Munca sanitară	12	36
11	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12	Obstetrica și Ginecologia	6	60
13	Oftalmologia	4	40
14	Oncologia și Radiologia	6	72
15	Oto-Rino-Laringologia	4	40
16	Pediatria	6	48
17	Revista sanitară militară	6	48
18	Spitalul	4	32
19	Stomatologia	6	60
20	Viața medicală	24	144

Nu se mai fac abonamente prin factorii poștali, iar publicațiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioșcuri de difuzarea presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1966 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat și integral costul lor.

Abonamentele se primesc la subfilialele și filialele U.S.S.M. între 15 septembrie — 15 noiembrie 1965.

Instituțiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o depun la subfilialele sau filialele U.S.S.M., în aceeași perioadă, cu obligația de a achita costul acestora în trim. I—1966, indicînd în comandă contul de virament al instituției respective.

EDITURA MEDICALĂ

E 2159

F A R M A C I A

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Redacţia : Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIII Nr. 8 AUGUST 1965

Contribuţii la studiul unor preparate de contrast hidrosolubile vîscoase, pentru bronhografie

C. ANASTASATU, A. OPARI, D. BURNEA, V. COROIANU, V. MANGIULEA, P. BĂRBUNEANU, D. MONCIU

Lucrare efectuată la Institutul clinic de ftiziologie, Farmacia Spitalului de tuberculoză „Pantelimon" şi Laboratorul pentru controlul medicamentului al Capitalei

Bronhografia este o metodă care pune în evidenţă conturul interior al traheei şi bronhiilor, cu ajutorul unor medii de contrast radiologice. Metoda permite studiul arborelui traheobronşic şi astăzi în diagnosticul bolilor pulmonare inflamatoare, în tuberculoză, tumori pulmonare, precum şi în controlul preoperator şi postoperator în multe cazuri (14, 15, 17, 18, 19).

Pentru obţinerea bronhografiilor s-au folosit substanţe ca: bismutul, toriul, argintul, bromul şi mai ales iodul.

Principalele proprietăţi pe care trebuie să le îndeplinească un preparat folosit în cercetarea bronhografică sînt următoarele :

— putere contrastantă mare ;

— viscozitate crescută, care influenţează direct viteza cu care substanţa de contrast înaintează în arborele bronşic ;

— capacitatea de acoperire continuă şi uniformă a suprafeţei mucoasei ;

— grosime corespunzătoare a stratului fixat, în vederea determinării unei vizibilităţi bune la razele X.

Dependent de natura substanţei de contrast, a solvenţilor şi a agenţilor de dispersie folosiţi, preparatele pot prezenta un grad variabil de iritabilitate asupra organismului, în general, şi asupra mucoasei respiratorii în mod special. Cercetările au arătat că sînt mai puţin iritante substanţele care se dizolvă mai greu în secreţiile bronşice.

Orice substanţă de contrast trebuie să se elimine integral şi în timp util. O eliminare prea înceată poate determina apariţia unor leziuni reacţionale, a unor granuloame de corp străin.

Dintre toate substanţele de contrast experimentate pînă în prezent, iodul a dat cele mai bune rezultate.

În investigaţia bronhografică sînt folosiţi compuşi organici ioduraţi liposolubili şi hidrosolubili.

Dintre preparatele liposolubile, lipiodolul, prezentînd un bun contrast, o bună omogenitate și toleranță, este și astăzi frecvent utilizat. Lipiodolul se prezintă ca un lichid vîscos, gros, uleios, avînd un conținut de 40% iod organic legat.

În scopul obținerii unui amestec îngroșat care să pătrundă lent în arborele bronșic, lipiodolul este amestecat cu sulfanilamidă (17, 19). Cu această pastă lipiodolată, se obțin imagini de contrast foarte reușite, deoarece preparatul conduce la opacitate mărită și evită, în același timp, frunzișul alveolar. Eliminarea pastei lipiodolate este aproape totală în 48 de ore pînă la 7 zile.

Totuși, chiar cu amestecurile îngroșate, în cazurile de pahipleurită sau de mici modificări ale arborelui bronșic, se produce invazia alveolară, urmată de retenția uleiului iodat. Aceasta creează neplăceri bolnavului și duce la erori de diagnostic. Iodul fixat în parenchim menține fenomene congestive locale, favorizînd mici hemoptizii, iar în intervențiile chirurgicale favorizează sîngerarea și duce la aderențe pleurale (18).

Din aceste considerente, s-a încercat folosirea produselor de contrast hidrosolubile. Inițial s-au folosit soluții apoase de compuși organici iodurați, utilizați în urografia intravenoasă.

Datorită marii fluidități a acestor produse, rezultatele nu au putut fi nici măcar satisfăcătoare. Pentru a se obține preparate care să corespundă în cercetarea bronhografică, la aceste soluții s-au adăugat substanțe care să permită obținerea unei bune viscozități, omogenități și o depunere uniformă.

Preparate ca : Perabrodil vîscos, Diodon vîscos, Dionosyl vîscos și suspensia vîscoasă de Propylix sînt utilizate în practica medicală bronhografică cu bune rezultate.

Prezentul studiu urmărește transformarea „Opagrafului", substanță de contrast hidrosolubilă românească ce se folosește în urografii, într-un preparat vîscos, care să poată fi utilizat în bune condiții în investigația bronhografică.

Totodată, lucrînd pe cîini sub anestezie generală, ne-am propus să urmărim și avantajele și dezavantajele anesteziei generale în bronhografie, în cazul utilizării substanțelor hidrosolubile.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Produsul de contrast românesc hidrosolubil, folosit în urografii, preparat de fabrica „Fiola", este denumit „Opagraf". Din punct de vedere chimic, substanța activă de contrast este sarea sodică a acidului 3-acetil-amino-2,4,6-triiodbenzoic și, din acest punct de vedere, se aseamănă cu preparatul străin „Urografin".

Preparatul este livrat de industria noastră în trei concentrații : 32,5%, 45,5%, 64,5%.

Dr. E. Tipărescu și colab. (1) au utilizat produsul Opagraf III ca atare în investigația bronhografică, ajungînd la concluzia că preparatul realizează un contrast satisfăcător, este bine tolerat și nu produce retenții intraparenchimatoase. Marea fluiditate alterează, însă, mult claritatea imaginii radiologice ca urmare a umplerii alveolelor și a resorbției imediate. Nici simplul amestec cu sulfamidă nu corectează acest neajuns.

Avînd în vedere că lipiodolul și celelalte produse de contrast folosite în cercetarea bronhografică sînt produse de import, ținînd seama și de primele rezultate obținute de autorii români cu soluția de Opagraf, am întreprins prezentul studiu cu scopul menționat, de a obține un preparat de contrast hidrosolubil cît mai corespunzător, care să poată fi utilizat în practica bronhografică.

În cercetările noastre, am folosit preparate cu Opagraf sub formă de soluţii, suspensii şi emulsii, avînd concentraţii variate în iod.

În privinţa anesteziei generale, am utilizat la 10 cîini, pe lîngă premedicaţia formată din romergan, plegomasine şi fenobarbital, evipan sodic intravenos, între 400 şi 700 mg, după greutatea cîinelui. La un alt lot de 10 cîini, am utilizat ca premedicaţie atropină 0,5, largactil 0,025, iar anestezia generală s-a făcut după o oră, în sala animalelor, cu soluţie de cloraloză 0,875%, intravenos între 100 şi 150 ml, după greutatea animalului. Toate animalele au fost aduse adormite în sala de radiologie, permiţînd efectuarea bronhografiilor în serie, unor animale efectuîndu-se bronhografia chiar la o oră şi jumătate de la instituirea anesteziei generale.

Sonda a fost introdusă, fie prin bronhoscop, fie prin laringoscop, iar radiografierea s-a făcut imediat după injectarea substanţei de contrast.

În experienţe, s-a ţinut seama de toţi factorii fizico-chimici care pot influenţa prepararea, calitatea şi conservarea unui produs de contrast hidrosolubil.

S-au utilizat următoarele formule, în prima etapă :

I.	Metilceluloză	0,50	g
	Opagraf, soluţie 48,5% la	100,0	ml
II.	Pectină	1,0	g
	Ulei de floarea soarelui	10,0	g
	Alcool benzilic	1,50	g
	Nipagin	0,50	g
	Opagraf, soluţie 48,5% la	100,0	ml
III.	Alcool aetilic	0,50	g
	Opagraf pulbere	48,5	g
	Nipagin	0,10	g
	Ulei de floarea soarelui la	100,0	ml
IV.	Metilceluloză	0,50	g
	Opagraf, soluţie 64,5% la	100,0	ml

REZULTATE ŞI DISCUŢII

I. S-a folosit ca agent de mărire a viscozităţii metil-celuloză în limită inferioară de concentraţie, preparatul conţinînd 300 mg iod/1 ml. Interpretînd bronhografia efectuată, se constată că substanţa pătrunde pînă în bronhiile de gradul 5 şi 6. Conturuile apar şterse în special pe bronhiile de la gradul III în sus. Opacitatea este supramediastinală, permiţînd ca bronhiile terminale ale lobarei inferioare să transpară prin opacitatea abdominală subdiafragmatică. Substanţa are însă o progresiune rapidă în scurgere, umple complet lumenul bronşic, iar resorbţia iodului se face după 3—5 minute.

II. Ca agent de mărire a viscozităţii şi ca emulgator, s-a folosit pectina în prezenţa alcoolului benzilic ca stabilizant şi nipagin ca substanţă antiseptică. Aceste modificări au fost făcute cu scopul de a realiza o acoperire continuă şi uniformă a suprafeţei mucoasei. Preparatul conţine 300 mg iod/1 ml.

Pe bronhografie se constată şi aici pătrunderea substanţei pînă în bronhiile de gradul V, unele bronhii apărînd cu dublu contrast, arătînd că s-a tapisat doar peretele. Opacitatea în bronhii apare însă neomogenă, cu variaţii de contrast, cu conturuiri imprecise.

III. S-a preparat o suspensie uleioasă de Opagraf pulbere în prezenţa alcoolului cetilic care să mărească viscozitatea, să permită o curgere lentă şi uniformă, menţinînd în suspensie omogenă particulele de substanţă activă.

Bronhografic, se constată că fluiditatea este bună, substanța pătrunzînd pînă în bronhiile de gradul V. Opacitatea este însă aproximativ egală cu cea a opacității mediastinale.

La 3 minute de la injectarea substanței de contrast, se face radiografia de profil și se constată resorbția parțială a substanței, nemaipermițînd identifi-

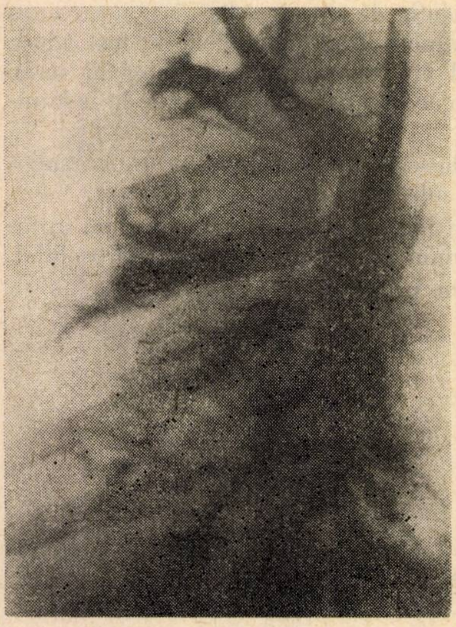


Fig. 1

Fig. 2

carea ramurilor bronșice. În timpul manevrării seringii, am întîmpinat dificultăți din cauza blocării pistonului de către cristalele în suspensie.

IV. Ca agent de mărire a viscozității s-a folosit tot metil-celuloză în proporție de 0,50%, mărindu-se, însă, conținutul în iod al preparatului prin folosirea soluției de Opagraf 64,5%.

Bronhografia apare mai reușită. S-a injectat arborele bronșic drept dar numai pînă la bronhiile de gradul IV și foarte puține de gradul V. Intensitatea opacității este supramediastinală, contururile bine delimitate.

Executîndu-se profilul la 3 minute după prima, se constată ștergerea bronhiilor de gradul IV și V, realizînd un aspect anormal, fals al bronhiilor de gradul III și II (fig. 2), demonstrînd că resorbția este totuși rapidă.

La toate aceste formule s-a renunțat datorită rezultatelor neconcludente prin folosirea metilcelulozei ca agent de mărire a viscozității, a pectinelor și a alcoolului benzilic care după ultimele date din literatură prezintă o acțiune iritantă pronunțată. La forma de suspensie s-a renunțat, deoarece, din cauza concentrației mari și a structurii particulelor, substanța activă reintră greu în suspensie. Din aceleași motive, dependent de natura substanței de contrast, se poate foarte greu realiza un bun echilibru între substanța activă și vehiculul uleios, chiar în prezența alcoolului cetilic (6, 7, 12, 13).

S-au reluat experiențele în etapa a doua, amestecînd opagraful cu carboximetilceluloza, după următoarele formule :

V.	Sodiu carboximetilceluloză	0,50	g
	Opagraf, soluție 32,5 la	100,0	ml
VI.	Sodiu carboximetilceluloză	0,50	g
	Opagraf, soluție 64,5% la	100,0	ml
VII.	Sodiu carboximetilceluloză	1,0	g
	Opagraf, soluție 48,5% la	100,0	ml
VIII.	Sodiu carboximetilceluloză	1,0	g
	Opagraf, soluție 64,5% la	100,0	ml

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În formulele V și VI, s-a folosit ca agent de mărire a viscozității sarea de sodiu a carboximetilcelulozei, produs macromolecular $(C_8H_9O_5—COONa)_n$. Produsul se dizolvă ușor în apă la rece, dînd soluții cu reacții slab alcaline. Substanța este inactivă din punct de vedere fiziologic. Ca viscozitate, soluțiile sînt mai corespunzătoare decît cele preparate cu metilceluloză, fără a crea însă un mediu optim pentru substanța de contrast.

Cu substanța V, bronhografia este executată în O.A.D., la 3 minute de la injectare. Se văd lobarele inferioare bilateral. Opacitatea este de intensitate aproximativ egală cu cea a mediastinului, dar contururile sînt foarte șterse la bronhiile de gradul 3, 4 și 5.

Substanța de contrast VI dă o opacitate de intensitate supracostală, asemănătoare celei din bronhografiile executate cu lipiodol, dar contururile bronhiilor de gradul IV și V apar șterse. În general aspectul este de lumen plin. În formulele VII și VIII, pentru a influența și mai bine viteza cu care substanța de contrast înaintează în arborele bronșic s-a mărit cantitatea de agent de viscozitate. În toate formulele de experimentare nu s-a putut realiza o bună acoperire a suprafeței mucoasei. Intensitatea opacității arborelui bronșic scade rapid, denotînd resorbția substanței.

La executarea bronhografiei cu substanța VII, sonda a fost introdusă din greșeală în esofag și apare impregnat esofagul. De remarcat faptul că puterea de absorbție a mucoasei bronșice pentru iod apare mai mare decît a mucoasei esofagului și stomacului, dedusă din faptul că au trecut peste 5 minute, pînă s-a introdus sonda în trahee și s-a făcut radiografierea bronșică, iar opacitatea esofagiană și gastrică persistă, evidențiindu-se pe radiografie. Opacifierea bronhiilor mari este evidentă, cu contur net, dar contrastul nu este același pe toate subsegmentarele. Resorbția este mai lentă, permițînd vizibilitatea aproape în aceleași condiții și după 5 minute pe radiografia de față.

Din formula VIII s-au injectat 10 ml, prea rapid și a refluat în întreg arborele bronșic. Opacitatea este de intensitate supracostală. Contururile sînt nete pînă la bronhiile de gradul IV și V. Bronhiile sînt vizibile prin opacitatea cardiacă.

După 5 minute s-a efectuat o nouă radioscopie și s-a constatat că resorbția este mai lentă, permițînd individualizarea bronhiilor în condiții destul de bune.

În a treia etapă am folosit următoarele formule :

IX.	Sodiu carboximetilceluloză	0,50	g
	Polivinilpirolidonă	0,50	g
	Polisorbat 80	0,40	g
	Opagraf, soluţie 64,5% la	100,0	ml
X.	Sodiu carboximetilceluloză	1,00	g
	Polivinilpirolidonă	0,50	g
	Polisorbat 80	0,40	g
	Opagraf, soluţie 64,5% la	100,0	ml
XI.	Sodiu carboximetilceluloză	0,50	g
	Polivinilpirolidonă	0,50	g
	Ulei de floarea soarelui	10,0	g
	Alcool polivinilinic	0,50	g
	Nipagin	0,10	g
	Opagraf, soluţie 64,5% la	100,0	ml

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În formulele IX, X, XI, pentru a realiza o resorbţie întîrziată a substanţei de contrast s-a folosit polivinilpirolidona, polimer sintetic hidrosolubil, iar pentru îmbunătăţirea puterii de acoperire a mucoasei s-a lucrat în prezenţa de polisorbat 80, agent tensioactiv, neionic, folosindu-l în cantităţi care să nu influenţeze negativ factorul viscozitate. Urmărind ca preparatul să curgă într-un strat mai gros şi cît mai uniform, s-a experimentat o nouă formulă de emulsie, folosindu-se şi alcoolul polivinilic care acţionează ca un bun agent de suspensie şi emulsionare (8, 9, 10, 11).

Fig. 3

Din soluţia redată în formula IX se introduc 10 ml într-un timp foarte scurt. Injectarea este bună, dar invadează ambele lobare inferioare. Se produce o sincopă respiratorie şi oprirea diafragmului. Se face respiraţia artificială, masaj şi după 3 minute cîinele îşi reia respiraţia. Influenţaţi de acest accident, repetăm aceeaşi substanţă la alt cîine, Se introduc 7 ml într-un mod mai lent. Se produce şi acum sincopa respiratorie, cu oprirea diafragmului. După 1 minut diafragmul îşi reia activitatea.

Bronhografiile sînt reuşite, opacitatea fiind supracostală, cu contururi nete, permiţînd o bună individualizare a segmentarelor (fig. 3). Radiografia de profil arată că resorbţia substanţei opace era aproape completă după cele 3—4 minute cît a durat reanimarea animalului. La 6 ore după bronhografie al doilea animal moare. La examenul necroptic se constată fractura a 2 coaste şi ruptura lobului inferior drept, hemotorax. Examenul histopatologic al plămînului este în curs de efectuare.

În formula X, condițiile de experimentare n-au fost satisfăcătoare. Anestezia generală n-a fost profundă. Animalul tușește și împrăștie substanța care se fragmentează. Nu permite efectuarea unei bune bronhografii și se renunță.

Din soluția redată în formula XI, se introduc 5 ml în mod lent în arborele bronșic. Bronhografia este făcută la o distanță de 6 minute, animalul necesitînd, de asemenea, o reanimare după introducerea substanței și aspectul este necorespunzător sub raportul delimitării ramurilor bronșice segmentare. În cazul utilizării acestor formule, nu s-au obținut rezultate superioare. Soluțiile sînt ușor miscibile cu secrețiile bronșice, iar prezența polisorbatului 80 determină și o acțiune tusigenă mai pronunțată, denotînd o iritație mai puternică a arborelui bronșic cu perturbări ventilatorii ce au necesitat o reactivare artificială a respirației. Eliminarea substanței de contrast s-a făcut și de data aceasta destul de rapid prin mucoasele bronșice și mai ales prin epiteliul alveolar.

În etapa a patra, ținînd seama de rezultatele obținute în experiențele anterioare, am utilizat următoarea formulă :

XII.	Sodiu carboximetilceluloză	0,50	g
	Polivinilpirolidonă	0,50	g
	Alcool polivinilic	0,50	g
	Nipagin	0,10	g
	Opagraf, soluție 64,5% la	100,0	ml
	3-4-dimetil-izoxazol-5-sulfamidă	5,20	g
	Talc	4,80	g

Această formulă corespunde mai bine sub aspectul viscozității, puterii de acoperire, a omogenității, puterii de fixare și a toleranței.

Preparatul a fost utilizat sub formă de pastă, realizată în prezența sulfizolului (3,4-dimetil-izoxazol-5-sulfamidă) și talc, revenind după proporțiile de mai sus, 8 g amestec pentru 20 ml soluție de Opagraf vîscos. Deși această sulfamidă este mai stabilă decît sulfamida sau sulfatiazolul, mai indicat este ca pasta să se prepare extemporaneu, altfel amestecul se îngroașă în timp, prea mult.

În prezența sulfatiazolului, datorită structurii chimice a substanței, prin conservare se obțin colorații iar produsul este iritant și cu o eficacitate mai redusă. Utilizarea talcului, silicat de magneziu hidratat natural, alături de sulfamidă formează o pastă mai omogenă care asigură o pătrundere lentă în sistemul bronșic, îmbunătățind opacitatea radiologică. Alcoolul polivinilic, alături de carboximetilceluloză și polivinilpirolidonă, conferă preparatului o viscozitate mai bună, mărind, în același timp, stabilitatea produsului.

S-au instilat 4 cîini cu acest preparat după o conservare de 15 zile. Amestecul de sulfizol și talc a fost încorporat la preparat în ziua experimentării. Exemplificăm cu un singur caz, celelalte fiind similare. Se injectează arborele bronșic al lobului inferior, bilateral. Opacitatea este

Fig. 4

de intensitate supramediastinală, permițînd vizibilitatea bronhiilor și prin opacitatea subdiafragmatică. Marginile bronhiilor sînt bine delimitate (fig. 4).

Bronhografia din profil, efectuată după 4 minute, arată o resorbție foarte mare a substanței de contrast, nemaipermițînd identificarea ramurilor bronșice.

Alți 4 cîini au fost instilați cu substanță după formula XII, pregătită cu 3 zile înainte, direct sub formă de pastă.

Fig. 5

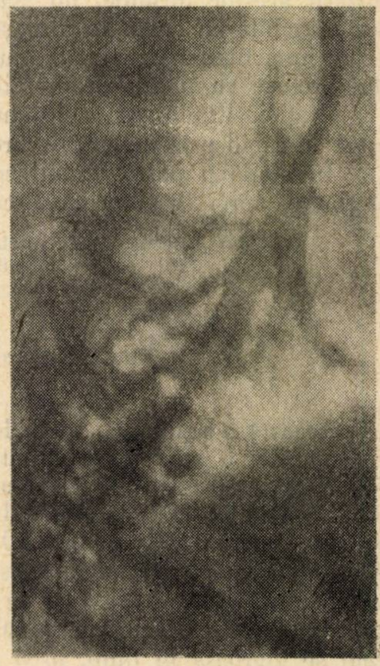


Fig. 6

Și aici este suficientă exemplificarea cu un singur caz, s-a introdus pasta de contrast în arborele bronșic inferior drept. Impregnarea este bună pînă la bronhiile de gradul V și VI, fără să se producă tatuaj alveolar.

După 2 minute se efectuează bronhografia din profil. Conturul nu mai este net la nivelul tuturor bronhiilor, dar contrastul este foarte puternic.

Pentru comparație, am efectuat o bronhografie cu dionosil, substanță apoasă de contrast, vîscoasă, cu cele mai bune aprecieri pînă în prezent. Am putut constata că progresia este mult mai lentă. În primele 2—3 minute, nu sînt opacifiate decît bronhiile de gradul I, II, III, cu un contur mult mai bun. Bronhografia din profil, executată după 10 minute, arată pătrunderea substanței și în bronhiile de gradul IV și V, fără să se producă resorbția produsului, menținînd individualizarea ramurilor bronșice (fig. 5).

Diluînd însă dionosilul la jumătate cu apă, rezultatele nu mai sînt satisfăcătoare, privind conturul, contrastul și resorbția substanței. Am exagerat în mod intenționat supoziția diluării în cazuri de secreții bronșice abundente.

Inițial, injectarea arborelui bronșic drept este bună, pînă la bronhiile de gradul V, fără invazie alveolară.

Efectuîndu-se profilul după 3 minute, se constată că nu se mai menține un contur net la nivelul segmentelor și resorbția produsului prin mucoasa bronșică și alveole dă aspect de copac înfrunzit care îngreuiază citirea bronhogramei (fig. 6).

Pentru analiza constantelor fizico-chimice ale produselor experimentate, prezentăm tabloul de mai jos :

Constante fizico-chimice

Formula	Densitate 20°	Viscozitate în centipoise		Mg iod/ml
		20°	37°	
9	1,421 0	11,6	7,8	429
10	1,422 5	14,0	9,0	425
12	1,417 0	11,6	11,5	439

CONCLUZII

1. S-au experimentat 12 formule de transformare a Opagrafului — substanță de contrast hidrosolubilă, folosită în urografii, în Opagraf vîscos, prin amestecarea lui cu diferite substanțe vîscoase.

2. Amestecul fizic al Opagrafului cu carboximetilceluloză, sulfizol (3,4 dimetil-izoxazol-5-sulfanilamidă) și talc permite efectuarea unei bronhografii pe cîini, sub anestezie generală, în condiții relativ satisfăcătoare, numai în primele 2—3 minute de la instilarea substanței.

3. Nici una din formulele experimentate nu egalează imaginile obținute cu dionosil.

4. Datorită viscozității crescute, progresiunea Opagrafului vîscos (formula XII) se face lent, permițînd opacifierea întregului arbore injectat. Resorbția iodului din acest amestec fizic se face însă mult prea rapid, permițînd concluzia că simpla amestecare a Opagrafului cu orice altă substanță vîscoasă nu este suficientă pentru realizarea unei bune substanțe de contrast hidrosolubile.

Analizînd cel de-al doilea aspect al studiului, al anesteziei generale în bronhografie, putem trage următoarele concluzii :

1. În condițiile efectuării bronhografiei cu substanțe de contrast apoase, care sînt mai iritante pentru mucoasa bronșică, anestezia generală oferă condiții de lucru superioare, determinînd o liniște perfectă.

2. Permite efectuarea în aceeași ședință a bronhoscopiei, bronhografiei generale și bronhografiei dirijate pe segmentul interesat.

Această explorare concentrată ar fi justificată la om în unele cazuri de cancer pulmonar.

3. Este necesară aspirația mediului vîscos după terminarea bronhografiei sub anestezie generală, pentru a împiedica obstrucția bronșică și eventuala asfixie. În acest fel se poate menționa moartea unui cîine anesteziat cu evipan sodic.

Din analiza fiecărei formule în parte, din discuția acestor preparate și mai ales din rezultatele experimentării lor pe animale, considerăm că trebuie continuat acest prim pas în realizarea de preparate radioopace apoase vîscoase, în țara noastră, preparate care să poată fi utilizate în investigația bronhografică.

BIBLIOGRAFIE

1. TIPĂRESCU E. și colab. — Produse farmaceutice, Ed. medicală, București, 1961, p. 55.
2. NECULA V. — Produse farmaceutice, Ed. medicală, București, 1963, p. 43.
3. BACIU CL., ȘTEFĂNESCU EM. — Produse farmaceutice, Ed. medicală, București, 1962, p. 3.
4. STOICA V. și colab. — Produse farmaceutice, Ed. medicală, București, 1962, p. 30.
5. DORIN LUDMILA și colab. — Conferința națională de farmacie, 1963, Rezultatele comunicărilor, p. 47.
6. CHIOSA L. și colab. — Conferința națională de farmacie, 1963, Rezultatele comunicărilor, p. 109.
7. BÎRZU I., NECULA V. — Conferința națională de farmacie, 1963, Rezultatele comunicărilor, p. 133.
8. IONESCU STOIAN P. și colab. — Conferința națională de farmacie, 1963, Rezultatele comunicărilor, p. 32.
9. STĂNESCU V. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 7, p. 411.
10. STĂNESCU V. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 6, p. 339.
11. OPARI A. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1958, nr. 3, p. 267.
12. BENKO E. și colab. — *Ther. hung.*, 1961, nr. 1—2, p. 37.
13. POPA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 6, p. 325.
14. GLÎDNIKOV D. M. — Bronhografia, Medghiz, Moscova, 1959, p. 24.
15. BERNARD E., GAMAIN B. — Bronhographie clinique, Ed. Masson, Paris, 1961.
16. GUGLIELMO L. DI, PIGORINI L., CITRONI G. A. — La broncografia, Roma, 1958.
17. POPPER M. și colab. — Metode de explorare în bolile aparatului respirator, București, 1956, p. 268.
18. CHIȘLEAG GH. — Curs de roentgendiagnostic, vol. 1, Iași, 1958.
19. SOULAS A., MOUNIER-KUHN P. — Bronchologie, Ed. Masson, Paris, 1949, p. 126.

Articol intrat în redacție la 31.XII.1964.

Indicele de clasificare : 616—073.755.4

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Contribuții la dozarea complexometrică a luminalului

N. IOANID, L. ARMĂȘESCU, M. BEM

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

Întreaga clasă a substanțelor cu acțiune sedativă și hipnotică este dominată de grupa derivaților barbiturici, printre care se găsesc medicamentele cele mai eficace și mai des folosite în terapie.

De aceea, determinarea lor calitativă și cantitativă a constituit obiectul multor lucrări de specialitate.

Dintre proprietățile chimice cu aplicații în chimia analitică și care stau la baza metodelor pentru identificarea și dozarea barbituricelor, menționăm pe aceea de a forma complecși cu ionii diferitelor metale. Astfel, cu azotatul de cobalt în mediu de amoniac-acetonă se formează combinații complexe solubile, colorate în violet și care s-a aplicat la identificarea și dozarea colorimetrică a derivaților barbiturici (Parri, 1, 14).

În această reacție unii autori au înlocuit amoniacul cu piridină (7), cu dietilamină (4, 8) sau cu izopropilamină (3, 11, 12, 13).

În prezența unei soluții apoase de sulfat de cupru și piridină (Zwikker, 17), derivații barbiturici nesubstituiți la azot formează complecși insolubili în apă, de tipul Cu Py_2 $Barb_2$, colorați în violet.

La un pH mai alcalin, cu ajutorul reactivului Ioanid (20 g $[Cu(NH_3)_4]SO_4 \cdot H_2O$+20 ml NH_4OH 10%+380 ml apă) derivații barbiturici nesubstituiți la azot precipită complecși colorați în violet, de tipul Cu Py_2 Barb, iar cei substituiți la azot precipită complecși de tipul Cu Py_2 $Barb_2$ (9, 10).

Bazate pe formarea acestor complecși, s-au propus metode de dozare gravimetrică (9) și complexonometrică (2).

Metoda complexonometrică elaborată de Gh. Ciogolea și colab. constă în următoarele :

Se precipită o probă de derivat barbituric cu un exces de reactiv Ioanid. După separarea precipitatului prin filtrare, se titrează excesul de ion Cu^{2+} cu o soluție de complexon III 0,05 m în prezența murexidului ca indicator.

Cu ionul de argint în soluție slab alcalină (pH=8—9) și în prezența piridinei, derivații barbiturici formează complecși greu solubili, cristalizați, de tipul Ag Py_2 Barb.

În mediu de carbonat de sodiu, complecșii care se formează sînt de tipul Ag_2 Py_2 Barb și permit separarea lor cantitativă. Cei substituiți la azot formează atît în mediu slab alcalin, cît și în mediu de carbonat numai complecși de tipul Ag Py_2 Barb (15).

W. Fürst (6) preconizează o metodă de dozare a derivaților barbiturici nesubstituiți la azot (acid feniletil-,etilcrotil-,ciclohexeniletil-,dialil-barbituric),

bazată pe formarea complecșilor de tip Ag_2 Py_2 Barb și determinarea conținutului în argint a precipitatului izolat, cu ajutorul unei soluții de NH_4SCN, după descompunere cu acid azotic.

Metoda prezintă avantajul că poate fi aplicată la determinarea derivaților barbiturici din unele preparate galenice, fără a fi nevoie de o prealabilă extracție cu solvenți organici.

Astfel, din supozitoare hidrosolubile sau din unele comprimate (de exemplu codenal), derivații barbiturici pot fi extrași cu Na_2CO_3, urmîndu-se apoi mersul analizei ca la determinarea derivaților barbiturici ca atare.

★

Ținînd seama de avantajele pe care le oferă metoda complexonometrică, în lucrarea de față propunem o modificare a metodei W. Fürst, care constă în dozarea complexonometrică a argintului din complexul Ag_2 Py_2 Barb.

După cum indică Flaschka și Huditz (5), argintul se poate doza complexonometric astfel : în mediu amoniacal ionii de argint deplasează ionii de nichel din complecșii lor de cianură :

$$[Ni(CN)_4]^{2-} + 2\ Ag^+ = 2[Ag(CN)_2]^- + Ni^{2+}$$

Ionul de nichel pus în libertate se determină prin titrare cu complexon III, în prezența murexidului ca indicator.

★

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi :

1. Soluție Na_2CO_3 2N.
2. Soluție $AgNO_3$ 5%.
3. Soluție piridină 20%.
4. Soluție piridină 2%.
5. Acid azotic 25%.
6. K_2 $[Ni(CN)_4]$.

Preparare. În 50 ml apă se dizolvă 20 g sulfat de nichel ($NiSO_4.7\ H_2O$) și se adaugă în porțiuni, agitînd energic, 20 g cianură de potasiu în stare solidă. Rezultă o soluție galbenă din care se precipită complet sulfatul de potasiu prin adăugare de 100 ml alcool etilic. Sulfatul de potasiu se separă la trompa de vid, iar filtratul se evaporă aproape la uscare. Rezultă un terci cristalin care se amestecă cu 50 ml alcool la rece, se filtrează și se spală de 2 ori cu 2 ml alcool. Cristalele fine aciculare se repartizează uniform pe o hîrtie de filtru cu o suprafață mare și se lasă cîteva zile la aer ferit de praf. În acest timp și ultimele urme de cianură de potasiu se carbonatează. Produsul format nu este complet pur și el conține cantități mici de sulfat de potasiu. Compoziția sa stochiometrică este :

$$Ni : CN = 1 : 4$$

Se poate prepara mult mai repede, însă cu o pierdere de 20% astfel : în soluția de sulfat de nichel (20 g în 50 ml apă) încălzită la 70° se adaugă în mici porțiuni 20 g cianură de potasiu.

Se adaugă apoi 100 ml alcool și cristalele de sulfat de potasiu precipitate se filtrează imediat la trompa de vid. În filtrat se separă prin răcire cristale foarte pure de K_2 $[Ni(CN)_4]$. 7. Soluție complexon III 0,01M.

Preparare. Se cîntărește cu precizie de 0,1 mg o cantitate de 18,613 1 g complexon III (dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic) și se dizolvă într-un balon cotat de 1 000 ml în cca. 100 ml apă distilată.

Pentru accelerarea dizolvării, la nevoie se adaugă 3—4 granule de hidroxid de sodiu solid. După dizolvarea completă, se completează cu apă la semn și se omogenizează. Dacă reactivul folosit a fost suficient de pur, iar apa distilată utilizată a fost lipsită de ioni metalici, factorul soluției este egal cu 1,000 0. Factorul soluției titrate poate fi stabilit cu o soluție de concentrație cunoscută, conținînd ionii unui metal bivalent sau trivalent în condițiile prevăzute pentru determinarea ionului metalic respectiv (nichel) și în prezența aceluiași indicator (murexid).

8. Murexid : diluție 1:500 în NaCl.

MODUL DE LUCRU

Se dizolvă derivatul barbituric (10—100 mg) în 10 ml soluție carbonat de sodiu 2 N și se adaugă 20 ml soluție piridină 20%. La rece, sub agitare, se adaugă încet, în picături, 10 ml soluție azotat de argint 5%. Se depune un precipitat alb-cristalin care se separă prin filtru G_4.

La cantități peste 30 mg se poate filtra după 5 minute. Pentru îndepărtarea excesului de sare de argint se spală precipitatul cu apă care conține piridină 2%. Cu 10—20 ml soluție caldă de acid azotic 25% se dizolvă precipitatul, se spală creuzetul filtrant cu apă și se diluează soluția la 50 ml. Se ia o porțiune alicotă și se aduce într-un balon Erlenmeyer. Se neutralizează cu amoniac în exces, astfel ca precipitatul care se formează să se dizolve.

Se adaugă un vîrf de cuțit de cristale de $K_2[Ni(CN)_4]$ și murexid, pînă cînd apare o colorație galbenă. Se titrează cu o soluție 0,01 M complexon III, pînă cînd culoarea virează din galben în violet.

Spre sfîrșit, se titrează, agitîndu-se încet soluția de titrat. Înainte de sfîrșitul titrării apare totdeauna colorația violetă, care se schimbă după cîteva secunde în portocaliu.

La punctul de echivalență colorația violetă este persistentă.

1 ml soluție complexon III 0,01 M 2,322 mg luminal.

Iată rezultatele obținute :

Tabelul I

Nr. crt.	Grame luminal luate în lucru	Grame luminal găsite la dozare	Diferență în grame	Eroare %
1	0,015 2	0,015 3	+0,000 1	+0,65
2	0,021 1	0,020 9	−0,000 2	−0,94
3	0,032 7	0,032 5	−0,000 2	−0,61
4	0,042 2	0,041 8	−0,000 4	−0,94
5	0,054 0	0,053 4	−0,000 6	−1,11
6	0,072 4	0,072 0	−0,000 4	−0,55
7	0,089 0	0,088 5	−0,000 5	0,56
8	0,092 7	0,092 9	+0,000 2	+0,21
9	0,097 0	0,096 4	−0,000 6	−0,61
10	0,101 0	0,100 5	−0,000 5	−0,49

Metoda preconizată de noi am aplicat-o la dozarea luminalului din comprimatele fenobarbital 0,10, fabricate de industria noastră de medicamente. Pentru aceasta, un comprimat a fost triturat cu 10 ml soluție Na_2CO_3 2 N și, după filtrare, în soluție s-a determinat luminalul după procedeul descris.

Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelul II :

Tabelul II

Nr. crt.	Cantitatea găsită în g/comprimat	Eroare față de M
1	0,100 3	−0,000 3
2	0,101 2	+0,000 6
3	0,099 9	−0,000 7
4	0,100 6	0,000 0
5	0,101 5	+0,000 9
6	0,099 2	−0,001 4
7	0,102 8	+0,002 2
8	0,099 6	−0,001 0
9	0,101 8	+0,001 2
10	0,098 9 M = 0,100 6	−0,001 7

CONCLUZII

Pe baza rezultatelor obținute, propunem o metodă complexonometrică de dozare a luminalului.

Metoda este expeditivă și ușor de aplicat în laboratoarele de control al medicamentelor, putînd fi aplicată și la dozarea altor derivați barbiturici nesubstituiți la azot.

Metoda este exactă, erorile fiind cuprinse în limita erorilor metodelor volumetrice.

Această metodă se poate aplica și la dozarea derivaților barbiturici din unele forme farmaceutice fără o prealabilă extragere cu solvenți organici, dozarea putînd avea loc și în prezența altor substanțe.

BIBLIOGRAFIE

1. BACETA M., ALCOIDE J. — *Rev. Col. Farm. nac. (Rosario)*, 1948, vol. 15, nr. 6—9 ; C.A., vol. 42, 6 706a, 1948.
2. CIOGOLEA GH., MORAIT GH., BALOESCU C., TEODORESCU N., CREANGĂ S., TUDOR M., PETRONIU L., IONESCU G. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. 10, nr. 5, p. 257—262.
3. COHEN L. E. — *Amer. J. pharm.*, 1946, vol. 118, nr. 40—62 ; C.A., 1946, vol. 40, p. 3 787[4].
4. DENIS X., LAMBRECHTS A. — *Rev. belge Sci. med.*, 1940, vol. 12, p. 247—253 ; *Chem. Z.*, 1941, 2 493-A ; C.A., 1943, vol. 37, 6 293[9].
5. FLASCHKA H., HUDITZ F. — *Mikrochim.*, 1952, vol. 44, nr. 21 ; *Z. anal. Chem.*, 1952, vol. 137, nr. 104.
6. FÜRST W. — *Pharmazie*, 1961, vol. 16, nr. 1, p. 24—26.
7. GONZALO GURMENDI RABLES — *Bol. Soc. Quim. (Peru)*, 1949, vol. 15, nr. 70—78 ; C.A., 1950, vol. 44, 1 648b.
8. GRIFFON H., LE BRETON R. — *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1939, vol. 130, p. 337—340 ; C.A., 1939, vol. 33, 4616[7] ; *Ann. pharm. franç.*, 1947, vol. 5, p. 393—403.
9. IOANID N., MIHĂILESCU C. — *Bul. Soc. șt. farm. R.P.R.*, 1943—1947, vol. 3, nr. 12, p. 3—8.
10. IOANID N., ARMĂȘESCU L. — Farmakeftikon-deltiw, 1964, nr. 4, p. 73.
11. KOPPANYI TH., DILLE M. J., MURPHY S. W., KROP ST. — *J. Amer. pharm. Assoc.*, 1934, vol. 23, p. 1 074—1 079 ; C.A., 1935, vol. 29, 886[6] ; C.A., 1934, vol. 28, 826[1] ; C.A., 1935, vol. 29, 228[4].

12. KOPPANYI TH., MURPHY W., KROP S. — *Arch. int. Pharm. acodyn.*, 1933, vol. 46, p. 76 ; citat de Stainier C. (16).
13. NUPPENAU H. — *Dansk. T. Farm.*, 1954, vol. 2, p. 194 ; citat de Stainier C. (16).
14. PARRI W. — *Boll. chim. farm.*, 1924, vol. 63, p. 401—404 ; C.A., 1925, vol. 19, 1 176[3].
15. POETHKE W., FÜRST W. — *Pharmazie*, 1960, vol. 15, p. 673.
16. STAINIER C., LAPIÈRE CH., DE TIEGE-ROBINET S. — *Ann. pharm. franç.*, 1956, vol. 5, p. 384—394 ; *Idem*, 1956, vol. 6, p. 476—492.
17. ZWIKKER J. J. L. — *Pharm. Weekbl.*, 1931, vol. 68, p. 975—982 ; *Chem. Z.*, 1932 vol. 1, p. 108 ; *Pharm. Weekbl.*, 1932, vol. 69, p. 1 178—1 188 ; *Chem. Z.*, 1932, vol. 2, p. 3 894.

Articol intrat în redacție la 1.X.1964.

Indicele de clasificare : 615.782.543.3.015.13

REFERATE

SOLUȚII OFTALMICE STERILE, **E. R. Hammarlund,** J. Amer. pharm. Ass., 1964, nr. 4, p. 542

Cercetări numeroase, făcute în ultimii ani, arată greutatea de a realiza în farmacie soluții oftalmice sterile izotonice și izohidrice. Posibilitățile de a realiza soluții oftalmice sterile sînt legate de aparatură și necesită condiții speciale de lucru, motiv pentru care se recurge des la soluții preparate de industrie.

În ultimul timp s-a realizat, cu preț destul de scăzut, un dispozitiv format dintr-un flacon din material plastic prevăzut cu un filtru antimicrobian și un dop special picător. Flaconul, filtrul și dopul se livrează sterilizate într-un ambalaj de material plastic. În momentul întrebuințării, lichidul oftalmic se presează cu o seringă prin filtrul antimicrobian în flacon, se înlocuiește filtrul prin dopul flaconului și soluția sterilizată se eliberează. Filtrul fiind sterilizat, ca și flaconul, asigură o manipulare rapidă și după filtrare se înlătură. În acest mod, nu mai este necesar să se ia precauții speciale de preparare și de sterilizare separată a soluției.

Acest procedeu duce la soluții sterile, după cum s-a putut stabili prin controlul microbiologic pe soluții infectate, filtrul reținînd microorganismele.

Comparativ, procedeul este mai economic și mai sigur decît alte procedee propuse, cum ar fi prepararea soluțiilor în nișe sterilizate, prepararea din microcomprimate, adăugarea de conservanți.

În lucrare sînt date scheme de manipulare a întregului dispozitiv.

N. Stanciu

ACȚIUNEA ULTRASUNETELOR ASUPRA HIDROLIZEI ASPIRINEI, **E. Mario, R. J. Gerraughty,** J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 321

Energia creată de ultrasunete este aplicată într-o serie de procese, mai ales pentru a grăbi unele reacții chimice. Autorii urmăresc degradarea hidrolitică a aspirinei la temperaturi cuprinse între 21 și 45°, la pH 2,0 ; 4,0 și 5,96, sub acțiunea ultrasunetelor, comparativ cu soluții identice nesupuse ultrasunetelor.

Pentru oținerea de ultrasunete s-a folosit un generator de 100 Kc, lucrînd la 1 000 de volți. pH soluțiilor a fost realizat cu acid clorhidric pentru pH 2,0, cu tampon de acetat pentru pH 4,0 și de fosfat pentru pH 5,96. Din mersul curbelor de degradare s-a calculat viteza de reacție — după ecuația Arrhenius — și căldura de activare. În toate cazurile, comparativ cu martorul, s-a stabilit o viteză de descompunere hidrolitică mai mare în probele supuse acțiunii ultrasunetelor. Viteza de descompunere crește cu pH și temperatura.

Datele experimentale arată că ultrasunetele pot accelera unele reacții, mai ales cele de hidroliză. În cazul frecvențelor mici, din cauza lipsei cavitației, reacțiile decurg fără formare de produși secundari. Deși aceste rezultate obținute cu o singură substanță nu pot fi generalizate fără alte experimentări, totuși, se poate considera că ultrasunetele pot să intervină, accelerînd unele reacții de dedublare a substanțelor care se descompun și sub acțiunea căldurii.

(*N. T.* Ultrasunetele au fost aplicate și în extracția drogurilor vegetale, fără însă a se urmări sistematic produșii eventuali de descompunere care pot apărea în timpul procesului).

N. Stanciu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Metodă fitobiologică de testare a nocivităţii unor impurităţi din medicamente

Nota I. Cercetări preliminare pentru testarea impurităţilor din streptomicină

P. IONESCU-STOIAN, VIORICA FLOREA, O. BOJOR
Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Cercetarea acţiunii de stimulare sau de inhibare a creşterii pe care o exercită diferitele substanţe de sinteză sau biosinteză asupra talofitelor sau cormofitelor a format, în ultimele decenii, obiectul unei serii de lucrări. Lucrări mai recente au urmărit, în afară de cele 2 scopuri arătate, studiul mecanismului creşterii şi acţiunea unor substanţe asupra diviziunii celulei vegetale. Începînd din 1947, cercetările lui Euler (1, 2, 3, 4), iar mai tîrziu ale altor autori (Wright 1951, Sotty 1955 etc.) au demonstrat că sulfatul de streptomicină şi sulfatul de dihidrostreptomicină, în diferite concentraţii, inhibă puterea de germinare a cariopselor de grîu. Cercetări similare au fost întreprinse şi cu alte antibiotice (4), folosind ca material de experienţă seminţele de lăptuci, ridichi, tutun, orz, ovăz, lupin, bulbi de *Alium cepa* etc., de către altă serie de autori (5). Rezultatele acestor experienţe sînt contradictorii: unii afirmă că antibioticele inhibă germinarea seminţelor şi creşterea plantelor, iar alţii că o stimulează. Majoritatea cercetătorilor au reuşit, însă, să demonstreze uşurinţa cu care antibioticele difuzează în plante.

Studiile cu antibiotice asupra talofitelor şi în special asupra algelor de către Maximova şi Pimonova (9) şi a ciupercilor de către Negruzky (10) au demonstrat, de asemenea, că sensibilitatea unor alge şi ciuperci este în funcţie de specie şi de antibioticul folosit. Rezultatele practice ale acestor studii au permis să se ajungă la concluzia că antibioticele care, în anumite concentraţii, nu dăunează creşterii algelor sau ciupercilor în medii de cultură inhibă dezvoltarea microflorei satelite.

Demne de remarcat sînt şi observaţiile unor autori (6, 7) asupra efectelor citologice a unor antibiotice şi a modificărilor mitotice produse în special de streptomicină pe plantulele după germinaţie. Astfel, G. B. Wilson (6), care a experimentat efectul unei serii întregi de antibiotice pe *Alium cepa*, a ajuns la concluzia că toate antibioticele induc grupările reducătoare dar actidona şi streptomicina produc devieri marcate de la ordinea tipică.

Făcînd observaţii amănunţite asupra materialului de testare, Frantisek şi colab. (8), în studiile lor asupra mecanismelor acţiunii antibiotice, ajung la concluzia că direcţia efectului inhibitor depinde, în mare măsură, de compoziţia chimică a seminţelor sau plantelor folosite. Astfel, cele mai pronunţate efecte

de inhibare a creşterii şi biosintezei clorofilei au fost obţinute folosind ca material de testare plantulele cu rezerve mai bogate în proteine. După aceeaşi cercetători (8), plantulele de oleaginoase nu prezintă aproape deloc inhibiţia creşterii, dar prezintă o puternică acţiune de inhibare a biosintezei clorofilei, în timp ce la plantulele care conţin cantităţi mai mari de hidraţi de carbon, ambele efecte de stagnare sînt mai puţin pronunţate.

Bazîndu-se pe numeroase date din literatura de specialitate, în special pe cele publicate între 1947 şi 1954, M. Netien (5) scoate în evidenţă acţiunea selectivă a diferitelor antibiotice asupra rădăcinilor plantulelor la începutul vieţii lor. Această acţiune asupra plantulelor plasate într-un mediu lichid ce conţine antibiotice se reflectă în modificările morfologice (puţin) şi citologice, în timp ce tulpinele sînt mai puţin modificate. Mukter (15), referindu-se la cercetările lui V. Euler, arată că, atît dezvoltarea radicelelor, cît şi creşterea tulpinilor şi frunzelor, precum şi formarea clorofilei sînt mai puternic inhibate de streptomicină decît la alte antibiotice.

Menţionăm că cercetătorii români (11, 12, 13) în studiile lor fitobiologice, efectuate, fie pentru elaborarea unor metode de dozare a alcaloizilor cu nucleu purinic, pentru testarea cantitativă a activităţii citostatice a medicamentelor alchilante sau pentru folosirea experienţelor pe plante în cercetări de igienă şi toxicologie, au adus importante şi originale contribuţii la folosirea celulei vegetale ca test pentru unele substanţe cu acţiune citostatică sau pentru rezolvarea unor probleme ridicate de igiena comunală şi alimentară (13).

Din cercetarea datelor din literatura de specialitate, în special în ultimele două decenii, rezultă că metodele fitobiologice de testare a activităţii unor medicamente, precum şi numeroasele studii privind efectele pe care le produc diferitele substanţe chimice pe celulele vegetale aduc importante contribuţii teoretice şi practice.

Urmărind această linie, ne-am propus să luăm în studiu efectele pe care le produc unele impurităţi din medicamente, nedecelabile prin metode fizico-chimice, asupra plantelor, în primele ore de viaţă independentă (14). Totodată, ne-am propus să stabilim o corelaţie între efectele observate pe plante sau animale cu cele observate în clinică. În nota de faţă, vom prezenta observaţiile noastre asupra testării fitobiologice a unor impurităţi nocive din streptomicină.

IPOTEZE DE LUCRU

Rezultatele contradictorii din literatura de specialitate cu privire la efectele pe care le produc antibioticele asupra plantelor, uneori ducînd la stimularea creşterii, iar alteori la inhibarea ei, ne-au atras atenţia, în mod deosebit, asupra unui fapt : care este factorul responsabil care produce, în cadrul aceluiaşi antibiotic, rezultate diferite la aplicarea lui pe plante ? Desigur că natura plantei folosite ca test, concentraţia antibioticului, mediul de creştere folosit (16), temperatura de lucru, timpul de contact sînt factori care variază şi care pot duce, uneori, la rezultate contradictorii. Dar, suprimînd toate aceste „variabile", de ce, în unele cazuri, se obţin anumite rezultate, iar în alte cazuri altele ?

Am atribuit modificărilor morfologice şi citologice observate altă cauză : impurităţile nocive din antibiotice (streptomicină în cazul nostru), care, în cantităţi indecelabile prin metodele fizico-chimice, produc, pe plantă, modificări esenţiale ale creşterii, modificări care se reflectă profund în special în fenomenele mitotice din regiunea meristematică a rădăcinii cotiledoanelor.

TEMATICA DE LUCRU UTILIZATĂ

În cercetările noastre pentru punerea în evidență a impurităților nocive din streptomicină, am folosit, ca material de testare, cariopse de grîu (*Triticum vulgare* VIII, soiul *Scoropelca* germinate. În momentul în care radicula embrionară a ajuns la lungimea de 1 cm, cariopsele germinate au fost puse în contact cu soluțiile de streptomicină de testat, în paralel cu o probă martor. Soluțiile de streptomicină în concentrație de 0,10% au fost pipetate în cutii Petri cu diametrul de 10 cm, folosind 15 ml soluție pentru fiecare placă. După introducerea a 10 cariopse germinate avînd fiecare radicula embrionară de 1 cm, plăcile Petri s-au acoperit cu căpăcelele respective și s-au pus la termostat la 24°. Soluțiile au fost preparate cu apă de robinet fiartă și răcită.

După 12 ore de contact cu soluția, s-a procedat la controlul cariopselor de grîu germinate și crescute în condițiile expuse. Controlul s-a efectuat comparativ cu proba martor și a constat din măsurarea lungimii radiculei embrionare după 12, 24 și 48 de ore de creștere a plantelor în soluțiile de testat, în soluția etalon și în apa folosită pentru prepararea soluțiilor. Tot după 12, 24 și 48 de ore s-a examinat, la microscop, în preparate native, zona meristematică a radiculei embrionare colorată cu carmin acetic prin metoda Heitz.

În cazul streptomicinei, în experiențele noastre, s-a stabilit că timpul optim pentru măsurători este de 24 de ore, iar pentru controlul microscopic de 12 ore la o concentrație de 0,10%.

REZULTATE OBȚINUTE

În cercetările noastre, am luat în studiu numeroase șarje de streptomicină de fabricație indigenă sau străină.

De asemenea, am verificat, prin metoda elaborată de noi, și etalonul național de streptomicină.

În această notă, vom prezenta rezultatele obținute în urma experimentărilor făcute pe trei serii de streptomicină (B.C.D.) bine tolerate clinic, dintre care una (B) este etalonul național, în comparație cu o streptomicină care a dat efecte nocive (E). Atît pentru studiul comparativ al stadiului de inhibiție a creșterii, cît și pentru observațiile citologice prezentăm și efectele obținute în apa care a servit la prepararea soluțiilor de antibiotice. Toate experimentările au fost făcute pentru testare, soluții de streptomicină 0,10%, recent preparate, puse în contact cu cariopsele de grîu a căror radiculă embrionară s-a dezvoltat în apă pînă la lungimea de 10 mm. Pentru fiecare serie de streptomicină au fost făcute cîte 4 probe în aceleași condiții.

Din analiza rezultatelor obținute, prezentate în fig. 1, se constată că, indiferent de seria de streptomicină utilizată pentru prepararea soluțiilor de testare, se produce o inhibare a creșterii radiculelor față de creșterea considerată normală (A). Aceste date concordă cu rezultatele obținute de unii autori (5, 15).

Comparînd însă gradul de inhibiție a creșterii radiculelor puse în contact cu soluția de streptomicină — care s-a dovedit a fi nocivă, atît pe experimentările biologice, cît și clinic (E) — cu gradul de inhibiție normală (B.C.D.), constatăm că puterea de inhibiție a creșterii, la streptomicină conținînd impurități nocive este aproape de două ori mai mare.

Din datele care există în literatura de specialitate, acest fapt observat de noi în urma constatărilor efectuate, pe numeroase probe de streptomicină, nu a fost descrisă încă de alţi autori.

Căutînd să observăm modificările citologice survenite în ţesutul formativ al radiculei embrionare sub acţiunea streptomicinei, am constatat că aceste modificări sînt diferite în cazul creşterii radiculelor în soluţie de streptomicină conţinînd impurităţi nocive.

Efectele caracteristice, după observaţiile de pînă acum, se constată citologic după 12 ore, în cazul utilizării soluţiei de antibiotic de 0,10%.

Pentru a ilustra descrierea acestor modificări, prezentăm cîteva microfotografii.

Examenul citologic, făcut după 12 ore de contact, ne-a condus la următoarele constatări :

— meristemele radiculare de grîu, care au fost scufundate, fie în soluţie de streptomicină-etalon, fie în alte soluţii preparate cu streptomicină (care nu au dat fenomene de intoleranţă în clinică), prezintă frecvente diviziuni mitotice normale, în toate fazele, însă în număr mai redus, faţă de meristemele radiculare cufundate în apă comună ;

— meristemele radiculare introduse în soluţie de streptomicină cu impurităţi nocive nu au mai prezentat nici o diviziune mitotică, nucleii devin picnotici şi mici, iar caracteristic este faptul că nucleolul creşte în volum şi devine foarte evident.

Rezultatele noastre, obţinute la 12 ore de contact a antibioticului cu ţesutul formativ al radiculelor embrionare, vin nemijlocit în sprijinul producţiei.

Ţinem să precizăm concordanţa constantă între modificările morfologice şi efectele citologice observate pe radiculele embrionare şi rezultatele obţinute prin testările efectuate pe animale în Secţia de biologie a Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice.

CONCLUZII

S-a elaborat o metodă fitobiologică de testare a nocivităţii unor impurităţi din medicamente.

S-a constatat că, în cazul streptomicinei, impurităţile nocive care pot surveni în procesul tehnologic al acestui produs şi care nu au fost decelate prin mijloace fizico-chimice pot produce modificări morfologice esenţiale şi citologice pe rădăcinile cotiledoanelor ale plantelor puse în contact cu soluţii conţinînd aceste impurităţi.

S-a constatat că rezultatele obţinute pe celula vegetală folosită ca test pentru impurităţile nocive din streptomicină sînt comparabile cu rezultatele obţinute pe animale sau în clinică.

Metoda fitobiologică propusă prezintă avantajul rapidităţii şi economicităţii, fiind, astfel, convenabilă controlului curent al streptomicinei.

BIBLIOGRAFIE

1. EULER H. — *Arkiv. Kemi. Mineral. Och. Geologi*, 1947, 27 A. nr. 17.
2. EULER H., BRANCO M. şi HELLER L. — *C.R. Acad. Sci.*, 1948, p. 227—228.
3. EULER H. — *Z. Naturforsch.*, 1950, nr. 5, p. 448—449.
4. EULER H. — *Experentia*, 1955, vol. 2, nr. 3, p. 108—110.
5. NETIEN M. — *Prod. Pharm.*, 1960, vol. 15, nr. 2, p. 45.

6. WILSON G. B. — *J. Hereditiy,* 1950, vol. 41, p. 227.
7. SIGNAL M. — *C. R. Soc. Biol. (Paris),* 1954, vol. 148, nr. 8, p. 263.
8. FRANTISEK și colab. — *Chem. Lysti,* 1954, nr. 48, p. 920 (din *C.A.* 1948, 4044 h).
9. MAXIMOVA I. V. și PIMONOVA M. M. — *Microbiologija (Mosk.),* 1962, vol. XXXI, nr. 4, p. 653.
10. NEGRUZKY F. S. — *Microbiologija (Mosk.),* 1962, vol. XXXI, nr. 4, p. 667.
11. CONSTANTINESCU D. GR. și colab. — Lucrările Conferinței naționale de farmacie, București, 1958, p. 551.
12. CONSTATINESCU D. GR. și colab. — *Farmacia (Buc.),* 1962, vol. X, nr. 10, p. 587.
13. CONSTATINESCU D. GR. și colab. — *Farmacia (Buc.),* 1961, vol. IX, nr. 4, p. 213.
14. IONESCU STOIAN și colab. — Conferința națională de farmacie, București, 1963.
15. MUKTER H. — *Antibiot. and Chemother.,* 1961, nr. 9, p. 83.
16. KRASILNIKOV M. A. — *Anal rom.-sov., Seria Biologie,* 1963, nr. 1, p. 54.

Articol intrat în redacție la 11.XI.1964.

Indice de clasificare : 615.779.931—015.11:582.263

REFERATE

ESTERII ACIZILOR DICARBONICI ÎN COSMETICĂ, **G. Heitzel, A. M. Fretzdorff,** Fette Seifen Anstrichmittel., 1965, nr. 67, p. 225

O condiție de calitate a unguentelor grase, farmaceutice și cosmetice este ca ele să nu împiedice cedarea apei de către piele. Considerînd că suprafața pielii unui adult este de 1,8 m^2, cantitatea de apă cedată prin piele în 24 de ore este de aproximativ 450 ml. Vaselina scade cedarea apei la aproximativ 47%, iar un amestec de vaselină-lanolină 1:1 la aproximativ 62%, considerînd ca 100% cedarea apei prin piele ca atare. Pentru a mări cedarea apei la acoperirea cu unguente, s-au experimentat baze de unguente din vaselină, în care s-a încorporat 10% acizi grași cu catene laterale și esterii acestora cu mono- și polialcooli, obținîndu-se rezultate satisfăcătoare. Foarte probabil acești adjuvanți au un efect de „răcire" a filmului polimolecular format de vaselină, favorizînd astfel transportul apei în masă. Rezultate mai bune au fost obținute cu diesteri ai acidului adipic cu alcooli. Cînd acidul însuși are catene laterale, esterii sînt mult mai activi. Comparativ cu cedarea umidității prin pielea acoperită cu un film de grăsime umană, într-un amestec de lanolină-vaselină, în părți egale, este necesar să se adauge unul din esterii de mai jos în cantitățile indicate, pentru a se obține o cedare identică: miristat de dihidrocitronelil 18%, palmitat de geranil 17%, tetrahidrogeraniat de tetrahidrogeranil 10%, glutarat de di-tetrahidrogeranil 5% sau β-metiladipinat de ditetrahidrogeranil 3%. După cum se vede, diesterul acidului metiladipic prezintă activitatea optimă. Acești esteri mai prezintă avantajul că, prin procese hidrolitice, care au loc pe piele, nu formează produși cu efect de săpunuri, iar din punct de vedere fiziologic sînt bine suportați.

N. Stanciu

REZULTATE LA PREPARAREA SOLUȚIILOR DE UREE-ZAHĂR INVERTIT, **H. H. Dittmer, B. Olms,** Pharmazie (Praxis), 1965, nr. 20, p. 19

După rezultatele clinice obținute pînă în prezent, soluțiile de uree se pretează mai bine decît alte substanțe în tratamentele edemelor cerebrale. Față de acest avantaj al soluțiilor de uree, se ridică termolabilitatea ureei, care împiedică sterilizarea prin căldură. Ureea, chiar la temperatura normală, prin păstrare suferă un proces de descompunere hidrolitică, trecînd în amoniac și bioxid de carbon (alături de alți produși). Amoniacul format, modifică pH soluțiilor. Ureea proaspăt preparată cu un pH 6,5, după 2 ani de conservare în stare solidă dă soluții cu pH 7,8. În soluții apoase și mai ales la cald, descompunerea este mai accentuată. Din acest motiv soluțiile injectabile de uree trebuie sterilizate prin filtrare și folosite numai într-un interval de 4 săptămîni, în care timp trebuie păstrate la rece. Soluțiile de uree cu un pH inițial 6,5, păstrate 5 și 10 săptămîni la 4 și la 25°, își modifică pH la 7,4 și 7,9 la 4° și la 8 respectiv 8,7 la 25°.

În ceea ce privește asocierea ureei în soluții injectabile cu zahăr invertit, se fac următoarele precizări. Deoarece soluțiile de invertoză cu un pH 3,0—3,5 favorizează descompunerea ureei, este preferabil să se prepare soluții din părți egale de glucoză și levuloză, care au un pH 5,8—6,0. Soluțiile se prepară separat și se amestecă în condiții aseptice în momentul întrebuințării lor. Pe de o parte se prepară o soluție de 10% glucoză și 10% levuloză în apă și se sterilizează 20 de minute la 120°, pe de altă parte se prepară o soluție 30% în apă și se sterilizează prin filtrare printr-un filtru poros G_5. În momentul întrebuințării se amestecă părți egale de soluții. Soluțiile de uree se pot păstra 4 săptămîni la rece.

N. Stanciu,

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Acțiunea camazulenei din pelin în afecțiuni de natură inflamatoare ale parodonțiului și în complicațiile postoperatorii

LIA SOMMER, NADEJDEA PISLĂRAȘU, S. POPESCU, C. BURLIBAȘA

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie din Facultatea de farmacie, Clinica de chirurgie și Clinica de terapie din Facultatea de stomatologie, I.M.F., București

Camazulena, unul din constituenții uleiurilor volatile a numeroase compozite, îndeosebi, alături de guaiazulena, este unul din cei mai cunoscuți derivați ai azulenei.

Răspunzătoare de acțiunea terapeutică a numeroase produse vegetale, dintre care : *Flores Chamomillae, Flores Millefolii, Anthemis nobilis* L., *Herba Absinthii* ș.a., camazulena a constituit în ultimele două decenii, mai ales în anii din urmă, obiectul unor numeroase investigații de ordin fizic, chimic și farmacologic.

Bine definită astăzi din punct de vedere chimic, camazulena își găsește întrebuințări din ce în ce mai largi, datorită acțiunii decongestive, antiinflamatoare, antialergice, regeneratoare de țesuturi, ușor antiseptică.

Datorită acestor proprietăți, camazulena are vaste indicații terapeutice, dintre care, formele acute și cronice ale afecțiunilor mucoasei stomacale, bucale, nazale, eczeme diverse reprezintă doar cîteva exemple (1—3).

Fără intenția de a prezenta mecanismul intim al acțiunii farmacodinamice a acestor azulene, redăm doar părerea unor cercetători cu privire la proprietatea azulenelor de eliberare a histaminei în țesuturi („histamin-liberatori"), ceea ce ar explica rolul lor în procesele antiinflamatoare, decongestive, știut fiind că funcția defensivă reparatoare a organismului este determinată și de cantitatea de histamină de care dispune (4, 5).

Problema utilizării în stomatologie a unor uleiuri volatile ce conțin camazulenă (extrase din *Achillea millefilium* L. și *Artemisia absinthium* L.) a fost pusă la noi în țară cu cîțiva ani în urmă, concretizîndu-se prin lansarea, în anul 1960, a unui preparat cu concentrat de camazulenă (pasta de dinți „Diadent") (6).

Datele cu privire la acțiunea camazulenei, cunoscute pînă în prezent, ne-au orientat spre utilizarea acestei azulene în cazurile speciale pe care le prezintă, ca tablou clinic și anatomopatologic, paradontopatiile umede, cu predominanța inflamației mucoasei gingivale, cît și procesele inflamatoare ale alveolei după extracție dentară (alveolite umede și uscate), procesele supurative după rezecție apicală și extirpări de chisturi radiculare mici, precum și după sechestrectomii în osteomielită și în osteitele localizate.

În acest sens, am considerat utilă asocierea camazulenei cu alantoină, substanță cu acțiune keratolitică remarcabilă, răspîndită în numeroase familii vegetale (7, 8), obținută și pe cale de sinteză.

Această acțiune explică întrebuințarea alantoinei în vindecarea rănilor cu supurație, a ulcerelor gastrice ș.a., cazuri în care se urmărește stimularea regenerării țesuturilor (9).

Menționăm, cu privire la proprietățile acestui compus, contribuțiile aduse de Constantinescu și colab. (10), cu privire la acțiunea alantoinei din *Symphytum officinale* L. asupra tumorilor de grefă (Walker și Guédin) la șobolani.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am utilizat camazulena extrasă din produsul vegetal *Herba Absinthii (Artemisia absinthium* L.), colectat în pădurea Pustnicul (Raionul Brănești, Regiunea București) și din comerț, după procedeul descris într-o lucrare anterioară (11), purificat prin cromatografie pe coloană de Al_2O_3 (după Brockmann).

Alantoina folosită a fost de proveniență sintetică, fabricație B.D.H. (The British Drug Houses LTD) ; p.f. 233°.

Ținînd seama de aspectul anatomopatologic al regiunilor la nivelul cărora trebuia să acționeze aceste substanțe, ne-am pus problema elaborării unor forme farmaceutice adecvate atît din punctul de vedere al consistenței, cît și al naturii ingredientelor utilizate.

S-a impus necesitatea, pe de o parte, a elaborării unor preparate consistente, pentru plombarea cavităților osoase rămase după sechestrectomii, extirpări de chisturi, a geodelor osoase, rămase după rezecții apicale și în alveolele dentare, în cazurile de alveolită, iar pe de altă parte, a unor preparate mai puțin consistente, în vederea injectării în pungile parodontale și în spațiile gingivodentare (pungi false).

Ne-am oprit, astfel, asupra mai multor preparate sub formă de unguente, a căror compoziție este redată în tabelul I.

Tabelul I

Nr. probei	Denumirea ingredientelor g%									
	Alantoină sintetică	Alcool cetilic	Apă distilată	Ceară albă	Ceară galbenă	Camazulenă	Lanolină	Borax	Ulei de floarea soarelui	Ulei de siliconă
1					40	0,114			60	
2	1		10		37			2,35	50	
3	1		10		37	0,114		2,35	50	
4	1	7	30				30	2,35	30	
5		10	30			0,1	30		30	
6	1	7	30			0,1	30	2,35	30	
7				25		0,1	10		65	
8				25		0,1	10		55	10
9	1		10	25			15	2,35	47	
10	1		10	25			15	2,35	37	10
11	1		10	25		0,1	15	2,35	47	
12	1		10	25		0,1	15	2,35	37	10
13					25	0,1	15		60	
14					25	0,1	15		50	10
15	1		10		25	0,1	15	2,35	47	

REZULTATE

Plombaje*

Pacientul	Sexul	Virsta	Diagnosticul	Numărul aplicațiilor	Rezultate
B.I.	M.	25 de ani	Plagă dehiscentă după rezecție apicală la S_5	3 la interval de 3 zile	Cicatrizare. Secreția dispare după prima aplicare
C.St.	M.	29 de ani	Alveolită umedă postextracțională la S_6	4 la interval de 3 zile	Durerile și secreția dispar după prima aplicare. Acoperirea plăgii începe după a doua aplicare. Cicatrizare
D.A.	M.	26 de ani	Plagă dehiscentă după operația unui premolar inclus supranumerar la D_4; nevralgia nervului mentonier	5 la interval de 5 zile	După prima aplicare dispar durerile, plaga se acoperă după ultima aplicare
U.L.	M.	36 de ani	Fistulă postoperatoare, rezecție apicală la D_4 (secreție purulentă, dureri)	2 la interval de 4 zile	Dispare durerea, congestia, secreția, fistula se închide. Cicatrizare
M.S.	F.	17 ani	Alveolită uscată postextracțională la D_6	4 la interval de 4 zile	Durerile au cedat după a doua aplicare. Alveola acoperită. Vindecare
G.E.	F.	56 de ani	Alveolită umedă postextracțională la S_3. Secreție, dureri	2 la interval de 3 zile	Durerile, cît și secreția cedează după prima aplicare. Alveola acoperită cu țesut de granulație sănătos
S.N.	M.	52 de ani	Fistulă după rezecție la S_5. Secreție, dureri	3 la interval de 3 zile	Secreția dispare după prima aplicare. Cicatrizare după a treia
S.F.	F.	24 de ani	Alveolită umedă postextracțională la S_7	3 la interval de 3 zile, după chiuretaj alveolar	Durerile dispar după prima aplicare; alveola se acoperă cu țesut de granulație
C.G.	F.	34 de ani	Plagă dehiscentă, atonă, os cretos, după operație de chist la S_2 S_3 (tratat timp de 2 săptămîni cu tripsină-soluție și pulbere)	6 la interval de 4 zile	După a doua aplicare începe acoperirea osului cu țesut de granulație, după ultima aplicare osul acoperit în totalitate. Vindecare
N.St.	M.	54 de ani	Osteită postextracțională la S_8. Colecție purulentă	Incizie, drenaj, spălătură, aplicare de camazulenă în prima ședință, 2 la interval de 4 zile. La a doua aplicare se extrage un sechestru osos de 6/3 mm Încă 2 aplicări la interval de 4 zile	Secreția dispare după prima aplicare. După eliminarea sechestrului, la prima aplicare plaga este acoperită parțial cu țesut de granulație. După a doua aplicare, vindecare.
G.D.	F.	21 de ani	Alveolită uscată postextracțională la S_6	3 zilnic, 2 la interval de 2 zile	După a treia aplicare dispar durerile, care diminuaseră după prima aplicare. Vindecare
S.A.	F.	38 de ani	Alveolită umedă postextracțională	Chiuretaj alveolar. O aplicare	Durerile au cedat după 24 de ore; după 6 zile alveola acoperită cu țesut de granulație
B.M.	F.	37 de ani	Geodă osoasă rămasă după sechestrectomie și chiuretaj, după îndepărtarea unui sechestru osos mandibular la nivelul D_6 D_7 cu dimensiunea de 2/0,5 cm	3 la interval de 4 zile	Plaga curată după prima aplicare se acoperă treptat cu țesut de granulație. După a treia aplicare vindecare
M.S.	F.	41 de ani	Alveolită umedă postextracțională la D_8	Chiuretaj alveolar. 2 la interval de 3 zile	Durerile cedează, alveola se acoperă cu țesut de granulație
D.S.	F.	44 de ani	Alveolită umedă postextracțională la D_6	Chiuretaj alveolar, 3 la interval de 3 zile	Durerile dispar după prima aplicare. Vindecare
C.S.	F.	33 de ani	Pericoronarită congestivă la D_8	1 sub capușon	După 3 zile au dispărut durerile și congestia; gingia are aspect normal
A.E.	F.	26 de ani	Pericoronarită supurată la S_8	2 zilnic	După prima aplicare au cedat durerile și secreția; după a doua, mucoasa capătă aspectul normal
R.I.	M.	60 de ani	Osteită postextracțională la D_1 și S_1	3 la interval de 4 zile, după extragerea unui sechestru, de 4/2 mm și spălături	Durerile și secreția au cedat; plaga se acoperă treptat cu țesut de granulație. La a treia aplicare vindecare
P.M.	M.	25 de ani	Pericoronarită supurată la S_8	3 la interval de 3 zile	Durerea, secreția și congestia dispar După a treia aplicare vindecare

Injectări

K.A.	F.	54 de ani	Pungi parodontale supurate la D_1, mobilitatea dintelui de gradul III	4 la interval de 2 zile în pungile parodonatalei	Dispare secreția purulentă și congestia gingiei. Persistă mobilitatea dintelui
G.V.	F.	34 de ani	Parodontită marginală cu congestie și hipertrofie gingivală. S_2 egresat, mobilitatea dintelui de gradul III, dureri, secreție purulentă	4 zilnic în pungile parodontale	Dispar fenomenele inflamatoare (durerea, congestia, hipertrofia) S_2 coborît în ocluzie corectă. Persistă mobilitatea dintelui. Ameliorare.
S.A.	F.	38 de ani	Parodontită marginală umedă. Operată cu 45 de zile anterior. Pungile persistă, secreție purulentă la D_4, D_5, D_6, D_7	3 zilnic în pungile parodontale	Durerile, secreția și congestia au cedat; mucoasa cu aspect normal. Ameliorare
I.M.	F.	43 de ani	Parodontită marginală hipertrofică. Langhetele interdentale la nivelul suprafeței de ocluzie. Secreție purulentă, hemoragie gingivală	3 zilnic în șanțul gingivodentar	După a doua aplicare dispar hemoragiile, secrețiile, hipertrofia papilelor (langhetelor) gingivale diminuă, de asemenea, congestia. După ultima aplicare gingia are aspect normal. Ameliorare.
Z.A.	M.	19 ani	Parodontită marginală cronică, superficială, iritativă	5 zilnic în șanțul gingivodentar. Numai cu camazulenă	Vindecare
S.I.	M.	40 de ani	Abces parodontal	4 zilnic în punga parodontală. Numai cu camazulenă	Tumefacția și durerile au cedat. Punga persistă
I.E.	F.	32 de ani	Parodontită marginală, cronică, proliferativă, iritativă	Detartraj. 6 zilnic în șanțul gingivodentar. Numai cu camazulenă	Congestia cedează
K.G.	F.	35 de ani	Parodontită marginală cronică superficială	6 zilnic, în șanțul gingivodentar. Numai cu camazulenă	Fără rezultat
K.I.	M.	18 ani	Hiperplazie gingivală de origine endogenă	6 zilnic. Numai cu alantoină	Ameliorare ușoară
S..L	M.	20 de ani	Parodontită marginală superficială cronică iritativă	6 zilnic cu detartraj. Numai cu alantoină	Vindecare
D.F.	F.	40 de ani	Parodontită marginală cronică profundă. Pungi, mobilitate dentară	Detartraj. 6 zilnic. Numai cu alantoină	Secreția, congestia dispar. Persistă pungile și mobilitatea dinților
L.D.	M.	33 de ani	Parodontită marginală superficială	Detartraj. 6 zilnic. Camazulenă/alantoină	Vindecare
M.I.	M.	49 de ani	Parodontită marginală superficială	Detartraj. 5 zilnic. Camazulenă/alantoină	Vindecare

* Prima aplicare s-a făcut cu unguente de camazulenă, apoi cu unguente de camazulen asociată cu alantoină.

Aceste preparate sînt unguente de manență (unguente soluții și unguente emulsii de tip a/u).

Probele nr. 1, 2, 3, cu un conținut mai mare de ceară (unguente-ceruri), au dat bune rezultate în plombarea cavităților rămase în urma operațiilor dehiscente, după sechestrectomii și în alveolite, aplicîndu-se, în mod simplu, cu acul spatulat.

Probele nr. 4—15, mai puțin consistente ca primele, au fost ambalate steril în carpule și s-au putut administra cu seringa și acul în fundurile de sac gingivodentar. Fiola cu preparatul nostru s-a introdus într-o seringă potrivită și, cu ajutorul pistonului, preparatul a putut fi aplicat la locul dorit, cu sau fără intermediul acului de seringă.

După cum am mai menționat, probele au fost preparate steril. Înainte de administrare, ele au fost controlate bacteriologic, eliberîndu-li-se un buletin de sterilitate, care menționează și faptul că probele nu au acțiune antimicrobiană asupra florei totale din lichidul bucal, precum și asupra tulpinilor de *Baccillum coli* și *Staphylococcus aureus*. Testarea acțiunii antimicrobiene s-a făcut prin metoda difuziometrică, dată fiind instabilitatea mecanică a substanțelor în medii lichide.

Prepararea unguentelor respective nu ridică nici o problemă deosebită din punct de vedere tehnic, ea fiind simplă și accesibilă oricărui muncitor sanitar din sectorul farmaceutic.

Camazulena, substanță lipofilă, se încorporează foarte bine în bazele respective. Cele mai bune rezultate s-au obținut variind cantitatea de camazulenă de la 1—2‰.

Problema încorporării alantoinei, substanță insolubilă în grăsimi și foarte puțin solubilă în apă, am rezolvat-o prin intermediul boraxului, calculat echimolecular. pH-ul ușor modificat a fost favorabil tratamentului respectiv. Concentrația optimă de alantoină, în cazurile de față, a fost stabilită la 1%.

Uleiul de siliconă nu modifică acțiunea medicamentului, are însă o contribuție în omogenizarea unguentelor.

Unguentele sînt de consistență ceroasă, de culoare verde sau albastră, în funcție de ceara cu care au fost preparate (galbenă sau albă), fără gust, cu miros caracteristic de camazulenă. Au un punct de picurare mai mare de 37°, ceea ce în cazul nostru, este favorabil, deoarece menține medicamentul la locul aplicat, fără să curgă pe mucoasă, ceea ce determină un contact mai îndelungat cu țesutul lezat.

Se conservă ușor ; după un interval de trei luni nu am observat nici un fel de modificări (12).

DISCUȚII

În urma tratamentului aplicat la cele 32 de cazuri, ne îngăduim să precizăm următoarele :

— Indicația terapeutică a camazulenei ca atare sau asociată cu alantoină a fost bine stabilită, selectivă.

— Am obținut bune rezultate în procesele cu componentă inflamatoare prin utilizarea de camazulenă pînă la dispariția semnelor de inflamație, apoi a camazulenei asociată cu alantoină în dirijarea procesului de cicatrizare. În procesele pur proliferative, s-a remarcat eficiența alantoinei.

— Procesele inflamatoare în stadii inițiale, ca pericoronaritele congestive și supurate, beneficiază de tratamentul cu camazulenă.

— În alveolitele uscate, plăgile atone postoperatoare, acțiunea camazulenei asociată cu alantoină a fost eficientă.

— În raport cu localizarea procesului patologic în cavități au dat rezultate bune aplicările substanțelor active încorporate într-un excipient mai consistent, în timp ce pentru aplicările în spații înguste, strîmte, mici (de exemplu spațiul gingivodentar, pungi parodontale, fistule), s-au dovedit mai adecvate substanțele încorporate într-un excipient mai puțin consistent.

— Nu am observat nici o acțiune iritantă asupra țesuturilor lezate de procesul inflamator sau distrofic.

— Acțiunea decongestivă și antiinflamatoare duce la suprimarea durerilor și a secrețiilor după cel mult două aplicări.

— Preparatele sînt bine tolerate de pacienți. După aplicare, în cele mai mai multe cazuri, bolnavii acuză, timp de cîteva ore, ușoare usturimi, care dispar după 2—3 ore.

— Tehnica aplicării este ușoară *.

CONCLUZII

Am elaborat cîteva preparate pe bază de camazulenă și camazulenă asociată cu alantoină, a căror aplicare în afecțiunile de natură inflamatoare ale parodonțiului și complicații postoperatoare a dus la rezultate eficiente (ameliorări și vindecări).

Ușor utilizabile, aceste preparate pot fi puse la dispoziția oricărui cabinet dentar.

Elaborarea lor necesită o tehnică simplă de lucru, iar ingredientele sînt, în cea mai mare parte, de proveniență indigenă. Dintre acestea, camazulena, una dintre substanțele active ale acestor preparate, este extrasă din pelinul indigen, ceea ce reprezintă o valorificare a unei bogății naturale de care dispunem în mari cantități, iar alantoina poate fi obținută cu ușurință, atît pe cale de sinteză, cît și prin extracție.

Considerăm, de aceea, deplin justificată propunerea de a se tipiza aceste preparate.

BIBLIOGRAFIE

1. CAUJOLLE F., STANISLAS E. — *Ann. pharm. franç.*, 1952 vol. 10, nr. 5, p. 412.
2. HEUBNER W., GRABE F. — *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 1933, vol. 171, p. 329.
3. HEUBNER W., ALBATH W. — *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 1939, vol. 192, p. 383.
4. BLASZÓ S. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, vol. 81, p. 110.
5. BAYUSZ E. — *Pharmazie*, 1956, vol. 11, nr. 3, p. 179.
6. SPECH G. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. 10, nr. 2, p. 139.
7. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, vol. 7, nr. 6, p. 531.
8. REPTA M. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. X, nr. 11, p. 645.
9. * * * — The Merck, Index, ed. a VII-a, 1961, p. 30, 31.
10. CONSTANTINESCU E., NEDELESCU P., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, vol. 9, nr. 5, p. 285.
11. SOMMER L., REPTA M., GALAȘANU-BALTAZAR R., CONSTANTINESCU C. — Determinarea calității produsului *Herba absinthii* indigen, Lucrările Conferinței naționale de farmacie, București, 1963 (sub tipar).
12. POPESCU C., BRĂILEANU CL., STĂNESCU V., MARAȘOIU GH., PÎSLĂRAȘU N., MOTOCESCU R., BEACA M., FICA C. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, vol. 12, nr. 4, p. 285.

Articol intrat în redacție la 11.VI.1964. Indicele de clasificare : 615.75:547.913.5

---

* Aducem mulțumiri și pe această cale tov. dr. Florica Motaș și Ana Sireteanu pentru ajutorul dat în urmărirea rezultatelor clinice.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Cineolul şi limonenul, componenţi ai uleiului de mentă românesc

H. ROTHBÄCHER
Lucrare efectuată la Catedra de chimie, Institutul politehnic, Braşov

Mentha piperita var. *Agneliana* a fost prima mentă cultivată în ţara noastră, fiind înlocuită prin 1916 cu *Mentha piperita* Huds. var. *officinalis* forma *rubescens Camus*. Au urmat apoi încercări de aclimatizare a mentei Mitcham din Italia. *Mentha piperita* care creşte pe pămîntul românesc este o formă botanică foarte favorabilă atît în ceea ce priveşte cantitatea, cît şi calitatea uleiului acesteia.

Despre uleiul de mentă românesc există numai puţine date analitice, aşa încît literatura de specialitate din ultimii ani (1) era nevoită să descrie uleiurile de mentă româneşti de acum 30 de ani.

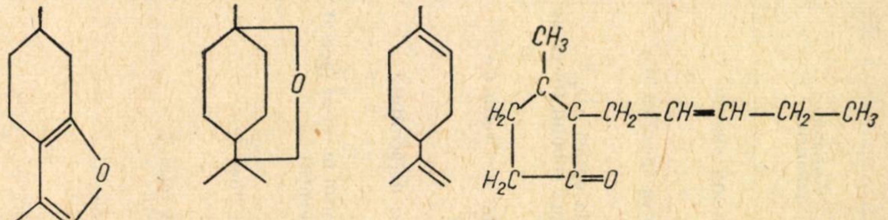
Apare, deci, necesitatea de a efectua analiza uleiului de mentă românesc mai amănunţit, şi de a da o descriere chimică a uleiurilor din ultimii ani.

Primele date analitice ale uleiului de mentă românesc datează din anul 1910, de la K. Irk (2), completate apoi de E. Kopp (3), T. Solacolu (4), G. S. Negoiţă (5) în anii 1930 pînă în 1937 şi în ultimii ani prin lucrările noastre (6, 7).

Din tabelul I rezultă constantele şi proprietăţile găsite de aceşti cercetători.

Din punct de vedere botanic s-a putut stabili că menta, care se cultivă în ţara noastră, aparţine din punct de vedere analitic, de *Mentha piperita* L., însă, nu se ştia cu certitudine dacă uleiul obţinut din această plantă prezintă caracteristicile acestor uleiuri şi dacă apar anumiţi componenţi tipici.

Din lucrările lui H. Schmidt (8) şi a altor autori rezultă că proprietăţile fiziologice superioare ale uleiurilor de *Mentha piperita* se datoresc unor combinaţii din clasa monoterpenilor, printre care se numără mai ales mentofuranul (a), cineolul (b), limonenul (c), jasmona (d) şi alţi componenţi sesquiterpenici.



a Mentofuran b Cineol c Limonen d Jasmona

Tabelul I

Constante-proprietăți	IRK (1910)	KOPP (1930)	SOLACOLU (1936)	NEGOIȚĂ (1937)	ROTHBÄCHER – BEDÖ (1961)	ROTHBÄCHER – BEDÖ (1962)
Proveniența plantei	Transilvania	Transilvania	Transilvania	Brașov	Brașov	Brașov
Greutatea specifică $d_{20}°$	0,909 – 0,920	0,907 – 0,920	0,902	0,902	0,904	0,910
Deviația optică $\alpha D_{20}°$ (lungimea tubului 100 mm)	– 2°, 8′ pînă la – 32°, 38′	– 26°, 38′ pînă la – 32°, 38′	– 21°, 8′	– 21°, 40′	– 30°, 20′	– 25°, 50′
Indicele de refracție $nD_{20}°$	1,466 2 – 1,476 0	1,466 2 – 1,476 2	1,461 2	1,464 2	1,462 0	1,462 0
Indicele de aciditate	—	0,1 – 0,3	0,1 – 0,25	0,1	0,3	0,8
Conținutul în esteri (acetat de mentil) %	21,28 – 36,7	19,6 – 42,8	21,69	25,20	8,8	14,4
Mentol liber %	48,15 – 49,45	42,2 – 52,8	51,6	50,22	54,4	43,9
Mentol total %	55,7 – 58,4	52,6 – 60,8	59,3	59,14	63,2	55,3
Mentonă %	—	—	—	16,5	18,1	24,8
Culoarea	—	—	—	—	galben-verzui	galben-verzui
Solubil în alcool 70 % (vol.)	—	—	—	1 : 3,0	1 : 2,9	1 : 2,9

Într-o lucrare anterioară (6) am arătat prezența mentofuranului în uleiul de mentă românesc.

Întrucît problema celorlalți componenți a rămas deschisă, lucrarea de față are scopul de a aduce unele dovezi experimentale privind prezența cineolului și limonenului în uleiul de mentă românesc.

1. DETERMINAREA CINEOLULUI

Cineolul se numără printre componenții uleiurilor de *Mentha piperita*, care apar în cantități mici și contribuie la nuanțarea mirosului și gustului fin al acestor uleiuri (9). Cineolul nu apare în uleiurile *Mentha arvensis*. Prezența cineolului în uleiul de mentă românesc nu a fost încă comunicată. Literatura de specialitate (10) arată că uleiurile de mentă, considerate cele mai bune (american, sovietic, italian, francez, bulgar, polonez și australian), conțin acest oxid cu miros camforat din seria mentanului. Cineolul formează ușor produși de adiție folosiți pentru separarea și identificarea lui. Determinarea cantitativă a cineolului se realizează prin fracționare, congelare și cîntărire (metoda distilării) sau prin precipitarea sub formă de produs de adiție. Din metodele propuse cea mai potrivită ni s-a părut metoda rezorcinei (11).

Întrucît uleiul de mentă conține cantități apreciabile de combinații oxigenate (alcooli etc.) care, de asemenea, pot forma produși de adiție cu rezorcina, am fracționat uleiul, separînd componenții cu temperatura de fierbere între 170 și 190° (distilare atentă cu balonul Ladenburg). Deoarece determinările cineolului în cazul uleiurilor cu un conținut în cineol sub 70% dau rezultate prea mici, era necesar de a mări cantitatea de cineol. În acest scop am adăugat ulei de eucalipt cu un conținut în cineol de 80%, analizat în prealabil.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Din 100 ml ulei de mentă s-a separat, prin distilare într-un balon Ladenburg, 18 ml ulei cu temperatura de fierbere cuprinsă între 170 și 190° („fracția cineolului"). 10 ml din această fracțiune și 10 ml ulei de eucalipt (80% cineol) au fost amestecate într-un mojar împreună cu 20 ml soluție de rezorcină 50%. Masa cristalină, care s-a format după puțin timp, a rămas în repaus într-un loc rece, pentru ca apoi să fie separată prin filtrare. Prin presare între hîrtii de filtru s-au mai îndepărtat ultimele resturi de ulei din substanța cristalină. Prin încălzire ușoară și atentă cu hidroxid alcalin s-a pus în libertate cineolul, al cărui volum a putut fi determinat într-un balon „Cassia" cu gît lung și gradat. Din conținutul total al cineolului (8,5 ml), am aflat, prin scăderea conținutului în cineol al uleiului de eucalipt (8,0 ml), cantitatea de cineol (0,5 ml) corespunzătoare uleiului de mentă.

„Fracția cineolului" (170—190°) conține deci 5% cineol, iar dacă se raportează la uleiul de mentă inițial, se găsește un conținut în cineol de 0,90%.

Pentru a mări cît mai mult concentrația în cineol, am supus 15 l ulei de mentă unei distilări fracționate, din care am separat 450 ml (3%) frunți. 100 ml din această fracțiune ușoară au fost apoi fracționate într-un balon Ladenburg, rezultînd 53 ml „fracția cineolului" (170—190°) cu 53% cineol. Fracția ușoară (450 ml) conține deci 28,09% cineol, iar uleiul inițial luat în lucru (15 l) 0,84% cineol.

Punctul de topire al produșilor de adiție cineol-rezorcină este cuprins între 81 și 82° (conform literaturii de specialitate : 81°).

Prin aceste două determinări am ajuns la concluzia că uleiul de mentă românesc conține 0,84—0,90% cineol.

2. CROMATOGRAFIA PE STRAT SUBŢIRE

Acest procedeu de cromatografie pe strat subţire combină toate avantajele cromatografiei pe coloană cu cele ale cromatografiei pe hîrtie. Cromatografia pe strat subţire necesită pe de o parte o fază solidă, cea staţionară, pe care se aplică şi se adsoarbe amestecul de substanţe, pe de altă parte trebuie o fază mobilă, un solvent, care curge peste faza staţionară ducînd substanţele cu el. În cazul cromatografiei pe strat subţire, faza staţionară este formată dintr-un strat de silicagel sau oxid de aluminiu.

Pentru separarea substanţelor lipofile, cum sînt uleiurile eterice, cromatografia pe strat subţire este deosebit de potrivită. Eluentul în ascendenţă face ca substanţele dizolvate să migreze pe stratul de silicagel la distanţe diferite faţă de linia de strat.

Într-o lucrare anterioară (7) am descris metoda de lucru şi o primă încercare de separare a componenţilor de bază ai uleiului de mentă românesc. Îmbunătăţinînd condiţiile de adsorbţie prin schimbarea eluentului şi grosimii stratului, respectiv amestecurile de developare, am reuşit o separare mult mai selectivă şi în acelaşi timp identificarea cineolului şi limonenului.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

CONDIŢIILE DE LUCRU

— S-au folosit plăci de sticlă (110 × 170 mm) cu strat subţire format din silicagel (0,06 mm) $CaSO_4$ sicc.

— *Eluent* (developator) : benzen + 5% acetat de etil.

— *Timp de migrare :* 30—40 de minute.

— *Distanţa de migrare :* 10 cm.

— *Substanţe etalon :*

1. p-dimetilaminoazobenzen — benzen (soluţie 1%) ;
2. guaiazulena — benzen (soluţie 1%) ;
3. d,1-mentol-benzen (soluţie 1%) ;
4. mentonă — benzen (soluţie 1%) ;
5. cineol — benzen (soluţie 1%) ;
6. limonen — benzen (soluţie 1%).

— *Amestecuri de developare :*

1. pentaclorură de stibiu — tetraclorură de carbon (soluţie 20%) ;
2. vanilină — acid sulfuric concentrat (soluţie 1%) ;
3. 2,4-dinitrofenilhidrazină — acid clorhidric 2n (soluţie saturată) ;
4. acid azotic concentrat — acid acetic glacial (1:300).

ÎNCERCĂRI EXPERIMENTALE

La început s-au făcut cîteva încercări preliminare pentru a se găsi eluentul cel mai activ. Rezultatele cele mai bune le-am avut cu amestecul format din benzen + 5% acetat de etil, aşa cum a comunicat înainte şi R. Jaspersen-Schib (12).

Pentru aflarea valorilor Rf corespunzătoare substanţelor etalon, am efectuat o cromatogramă separată, aşa cum reiese din tabelul II şi fig. 1 (timp de migrare 30—40 min., temperatura 20°). În continuare, am supus analizei cromatografice uleiul de mentă românească. În paralel, s-a lăsat totdeauna să

migreze și substanța pură, deoarece, de cele mai multe ori, Rf oscilează de la o placă la alta.

În tabelul III și fig. 2 sînt oglindite rezultatele experimentale găsite.

Conform celor observate de Stahl (13), pentru punerea în evidență a mentofuranului am folosit guaiazulenă, întrucît prezintă un Rf apropiat ace-

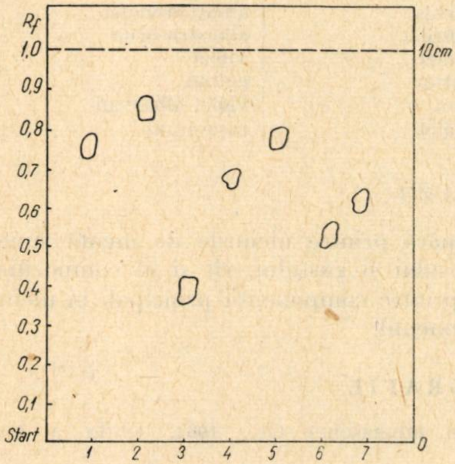


Fig. 1. — Cromatograma pe strat subțire a soluțiilor etalon.
1-p-dimetilaminoazobenzen ;
2-guaiazulenă ;
3-d, 1-mentol ;
4-mentonă ;
5-acetat de mentil ;
6-cineol ;
7-limonen.

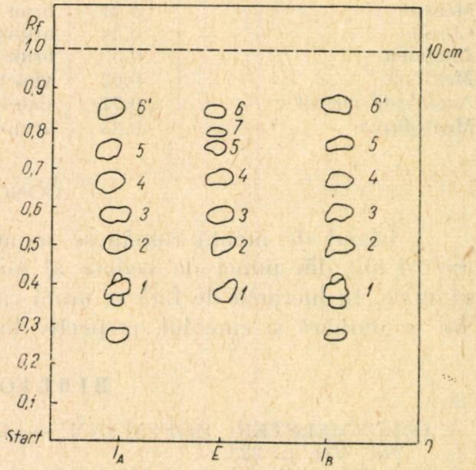


Fig. 2. — Cromatograma pe strat subțire a uleiului de mentă românesc.
I_A-proba de ulei I_A ;
E — substanțele etalon ;
I_B — proba de ulei I_B ;
1-d, 1-mentol ;
2-cineol ;
3-limonen ;
4-mentonă ;
5-acetat de mentil ;
6-guaiazulenă ;
6'-mentofuran ;
7-p-dimetilaminoazobenzen.

Tabelul II

Cromatograma pe strat subțire a soluțiilor etalon

Soluția-etalon aplicată	Rf	Culoarea cu:	
		developant 1	developant 2
Mentol	0,30	brun-închis	albastru-violet
Cineol	0,46	brun-murdar	albastru-brun
Limonen	0,53	brun-violet	violet
Mentonă	0,62	violet-brun	gălbui
p-dimetilaminoazobenzen	0,72	roșu	roșu-violet
Acetat de mentil	0,71	slab-brun	violet-albăstrui
Guaiazulenă	0,81	albastru	albastru

stuia. S-a mai folosit și cunoscutul reactiv format din acid azotic — acid acetic glacial (1:300). Mentona a putut fi identificată mai bine cu 2,4-dinitrofenilhidrazina, în acid clorhidric 2 n. Cu ajutorul substanței pure etalon (limonen) s-a putut identifica prezența limonenului în acest ulei.

Tabelul III

Cromatograma pe strat subțire a uleiului de mentă românesc

Componenții identificați	Rf	Culoarea cu:	
		developant 1	developant 2
Mentol	0,31	brun-închis	albastru-violet
Cineol	0,46	brun-murdar	albastru-brun
Limonen	0,53	brun-violet	violet
Mentonă	0,62	violet-brun	gălbui
Acetat de mentil	0,71	slab-brun	violet-albăstrui
Mentofuran	0,83	brun-violet	roșu-oranj

CONCLUZII

Uleiul de mentă românesc se numără printre uleiurile de mentă superioare atît din punct de vedere al mirosului și gustului, cît și al compoziției chimice. În lucrarea de față se arată că printre componenții principali ai uleiului se numără și cineolul, respectiv limonenul.

BIBLIOGRAFIE

1. GILDEMELSTER, HOFFMANN — Die ätherischen Öle, 1961, ediția a 4-a, vol. VII, p. 323.
2. IRK K. — Kisérletügyi Közlemények, vol. XIII, p. 13.
3. KOPP E. — *Pharm. Zentralh.*, 1940, p. 577.
4. SOLACOLU T., KOLLO C. — *Rev. san. mil. (Buc.)*, 1936, p. 8.
5. NEGOIȚĂ G. S. — Lucrare de disertație, București, 1937.
6. ROTHBÄCHER H., BEDÖ E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, vol. 12, nr. 9, p. 535—543.
7. ROTHBÄCHER H., CRIȘAN C., BEDÖ E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, vol. 12, nr. 11.
8. SCHMIDT H. — *Chem Ber.*, 1947, vol. 80, p. 538.
9. OHLOFF G. — *Arch. Pharm.*, 1962, vol. 285, p. 353.
10. GILDEMEISTER-HOFFMANN — Die ätherischen Öle, 1961, ediția a 4-a, vol. VII, p. 285.
11. SCHIMMEL — *Chem Ber.*, 1926, p. 52.
12. JASPERSEN-SCHIB R. — *Acta Helv.*, 1961, vol. 36, p. 141.
13. STAHL E. — *Parfümerie u. Kosmet.*, 1958, nr. 39, p. 564.

Articol intrat în redacție la 12.XI.1964.

Indicele de clasificare : 615.711.85:615.776.2

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Contribuţii la studiul metodologiei de control a ceaiurilor medicinale. Nota a II-a

ELENA IOACHIMESCU, R. ZITTI, ELISABETA COVALSCHI

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetare farmaceutică

Într-o lucrare anterioară ne-am ocupat de metodologia de control pentru ceaiurile medicinale hepatic II, laxativ II, laxativ antihemoroidal şi diuretic, pentru care am stabilit o metodă de control care cuprinde identificarea speciilor componente, stabilirea proporţiilor de droguri din formulă şi dozarea principiilor active.

În lucrarea de faţă sînt rezumate rezultatele cercetărilor efectuate pentru stabilirea metodologiei de control a ceaiurilor medicinale gastric şi gastric II.

Pentru elaborarea metodologiei de control, privitor la aceste ceaiuri, am ţinut seama de următoarele criterii :

1. Controlul materiilor prime.
2. Controlul produsului condiţionat :

a) controlul organoleptic al componentelor produsului şi determinarea lor cantitativă ;

b) determinarea principiilor active ale principalelor componente cu acţiune terapeutică bine determinată ;

c) determinarea umidităţii.

1. CONTROLUL MATERIILOR PRIME

Materiile prime, respectiv componentele care intră în compoziţia ceaiurilor medicinale luate în studiu, sînt următoarele :

Pentru ceaiul gastric II	*Pentru ceaiul gastric*
Flores calendulae 4 p.	*Flores chamomillae* 2 p.
Herba hyperici 0,5 p.	*Radix valerianae* 1 p.
Herba millefolii 1 p.	*Flores millefolii* 1 p.
Herba polygonii 2 p.	*Flores calendulae* 2 p.
Herba centauri 0,5 p.	*Herba menthae piperita* 1 p.
Fructus anisi 1,5 p.	*Herba taraxaci* 3 p.
Fructus coriandri 0,5 p.	

Pentru fiecare componentă în parte ca materie primă, controlul se face conform condiţiilor de calitate prevăzute de Farmacopeea română, ed. a VII-a, iar pentru cele care nu figurează în farmacopee, conform condiţiilor din stasurile şi normele interne respective.

2. CONTROLUL PRODUSULUI CONDIŢIONAT

a) *Controlul organoleptic al componentelor produsului şi determinarea lor cantitativă*

În normele interne în vigoare se prevede pentru ceaiul gastric şi gastric II controlul organoleptic privitor la culoare, miros, gust, dimensiuni, dependente de natura componentelor care intră în formulele respective în proporţiile indicate.

Pentru controlul indicilor care nu figurează în Farmacopeea română, ed. a VII-a, stasuri, norme interne, s-au stabilit în urma cercetărilor efectuate în laborator, anumite procedee de analiză pentru completarea verificării calităţii ceaiurilor medicinale respective.

Identificarea componentelor din formulă se face în acelaşi timp cu determinarea cantitativă, prin separarea lor. Pentru aceasta, se procedează în felul următor : se cîntăresc, cu precizie de 0,01 g, 3 g din produsul condiţionat, în prealabil omogenizat. Se aşterne în strat subţire pe o foaie de hîrtie albă, apoi, cu ajutorul unei pense fine şi la o lupă care măreşte de cel puţin de 2,5 ori (de preferat o lupă care măreşte de 10 ori), se alege fiecare component în parte, ţinînd seama de caracterele macroscopice specifice, eventual şi de caractere microscopice.

Astfel, pentru componentele care alcătuiesc ceaiul gastric, trebuie să avem în vedere o serie de caractere botanico-farmacognostice specifice fiecărei componente :

Flores chamomillae se prezintă sub formă de capitule întregi, cu florile centrale tubuloase, galbene şi cu florile periferice lingulate albe, avînd receptaculul conic şi gol în interior. Prin scuturarea florilor tubuloase şi lingulate se mai găsesc în măsură mai mică receptacule fără flori, purtînd la bază involucrul de bractee. Florile detaşate de pe receptacul, în special cele ligulate albe se găsesc amestecate prin componentele ceaiului.

Radix valerianae se compune din fragmente neregulate din rizom de culoare brună-cenuşie şi fragmente de dimensiuni variabile din rădăcini cilindrice sau striate în lung, drepte sau curbe, de culoare brună-cenuşie.

Flores millefolii este alcătuită din capitule florale mici de 3—5 mm lungime, protejate de un involucru de bractee imbricate şi cu 4—5 flori ligulate albe şi tot atîtea flori tuberculoase albe-gălbui. În ceaiul medicinal se mai găsesc flori ligulate şi tubuloase izolate, scuturate de pe receptacul.

Flores calendulae se prezintă sub formă de flori ligulate izolate, de culoare galbenă-portocalie şi receptacule, de pe care s-au detaşat florile ligulate însoţite de involucru de bractee.

Herba taraxaci este formată din fragmente de frunze păroase şi nepăroase, uneori cu nervura bazilară de culoare violacee şi fragmente neregulate din rădăcină de culoare brună-închisă la exterior şi albă slab-cenuşie la interior.

Herba menthae piperita se compune din fragmente de ramuri şi tulpini cu 4 muchii, purtînd la noduri resturi din frunzele opuse : fragmente neregulate de frunze, unele din ele prezentînd dinţi din marginea frunzei, iar pe partea inferioară se observă cu ochiul liber sau cu lupa glandele care conţin ulei esenţial (uneori fragmentele pot fi colorate în verde-violaceu). Se mai găsesc şi rare fragmente din inflorescenţe spiciforme, întrerupte, cu flori mici de culoare albastră-violacee.

Pentru ceaiul gastric II, componentele au următoarele caractere botanico-farmacognostice specifice :

Herba hyperici este formată din fragmente de ramuri aproape cilindrice sau în două muchii slab vizibile ; frunze și fragmente de frunze cu glande transparente, fragmente de flori și petale galbene. Petalele și sepalele se recunosc prin punctele negre de pe margini ; pistilul are 3 stigmate, uneori cu un început de fructificare (în acest din urmă caz fructificațiile sînt de culoare brună).

Herba millefolii se compune din inflorescențe în capitule, așa cum au fost descrise la *flores millefolii*, fragmente din tulpină, puțin păroase, cu striații longitudinale, precum și fragmente de frunze oblung liniare de 2 ori penat sectate cu lobi foarte numeroși, înguști și terminați fiecare într-un vîrf ascuțit.

Herba poligoni aviculare se prezintă sub formă de fragmente de tulpini cilindrice de cca 2 mm Ø, caracteristice prin ohrea membranoasă și de culoare albicioasă ce înconjură tulpina la noduri. Frunzele sînt mici, oval-eliptice întregi sau fragmentate ; se mai găsesc și flori mici de culoare albă sau albă-roz.

Herba centauri este alcătuită din flori cu corolă gamopetală, tubuloasă la bază, de culoare roz-violacee și cu stamine avînd anterele răsucite în spirală. De asemenea, se mai găsesc fragmente de tulpini subțiri, cu 4 muchii, glabre, precum și fragmente de frunze ovale, cu margini nedivizate și lipsite de pețiol.

Fructus anisi este alcătuit din 2 mericarpe, fiecare cu 5 coaste filiforme. Ele sînt mici, ovoide, piriforme și neacoperite cu peri. Coastele secundare nu sînt evidente.

Fructus coriandri se prezintă cu un fruct globulos, format din 2 mericarpe care se găsesc deseori desfăcute. Fiecare mericarp hemisferic prezintă în partea superioară un stilopod și urmele sepalelor. Cele 5 coaste primare ale mericarpului sînt ondulate, în timp ce cele 4 coaste secundare sînt drepte și mai puțin evidente decît cele principale.

Componentele astfel separate după caracterele specifice se cîntăresc ; operația se repetă de 3 ori cu cîte 3 g din ceaiul medicinal și se face media aritmetică a celor 3 rezultate. Greutatea fiecărui component în parte față de conținutul din formulă poate prezenta o toleranță de ± 5%.

Greutatea netă a produsului finit trebuie să fie aceea menționată pe ambalaj, cu o toleranță de ± 5%.

b) *Determinarea principiilor active ale principalelor componente cu acțiune terapeutică bine stabilită*

Ceaiul gastric și ceaiul gastric II conțin o serie de plante medicinale bogate în uleiuri volatile. Aceste uleiuri volatile pot fi dozate în totalitatea lor prin antrenarea cu vapori de apă a produsului de analizat. Metoda de lucru este următoarea : se cîntărește conținutul unui ambalaj din ceaiul respectiv și se introduce în întregime în aparatul de dozat uleiul volatil (aparatul este prevăzut cu tub gradat de 1 ml). Se adaugă o cantitate de 10—12 ori mai mare de amestec de apă și glicerină (în proporție de 2,5 părți apă și o parte glicerină), se face antrenarea cu vapori de apă timp de 5 ore. Conținutul în ulei volatil raportat la produsul analizat se calculează după formula :

$$\text{Ulei volatil } \% = \frac{\text{(volumul citit la aparat)} \times 100}{\text{grame de produs luat în lucru}} = \frac{\text{vol.} \cdot 100}{\text{g}}$$

Uleiul obținut, care în realitate este un amestec de uleiuri volatile, poate avea culoarea albastră-închis pentru ceaiul gastric și albastră-deschis sau verzuie pentru ceaiul gastric II.

După această metodă s-a obținut un conținut minim în ulei volatil de 0,40 ml%, pentru ceaiul medicinal gastric și de 0,80 ml ulei%, pentru ceaiul medicinal gastric II.

Culoarea albastră a uleiului se datorește prezenței azulenului, principiul activ care se găsește în *flores chamomilae* și *flores millefolii*.

Pentru determinarea conținutului în azulen se aplică metoda de dozare fotoclorimetrică. Uleiul volatil se culege cantitativ prin spălări repetate cu cantități mici de benzen, din aparatul de dozat menționat mai sus. Se aduce într-un balon cotat la diluția respectivă, pentru a se putea citi extincția la filtrul S_{61}, folosind o cuvă de 1 ml capacitate. Calculul se face față de curba etalon stabilită în benzen, după care, la o extincție 0,52 corespunde concentrația de 10,022 8 g azulen la sută.

Aplicînd această metodă, am găsit pentru ceaiul medicinal gastric un conținut minim de 0,005 0 g azulen la sută, iar pentru ceaiul medicinal gastric II de 0,004 0 g azulen la suta de grame.

În uleiul obținut de la antrenarea cu vapori de apă și diluat cu benzen se poate identifica calitativ (prin miros) prezența uleiului de anason, care intră în compoziția uleiurilor obținute din ceaiul gastric II.

c) *Determinarea umidității*

Ambele ceaiuri medicinale trebuie să aibă un conținut maximum de 12% umiditate.

CONCLUZII

Cercetările noastre în legătură cu elaborarea metodologiei pentru ceaiurile medicinale ne conduc la următoarele concluzii :

1. Pentru ceaiurile medicinale gastric și gastric II s-a stabilit o metodologie de control, cu scopul de a aprecia atît calitativ, cît și cantitativ aceste ceaiuri.

2. Deoarece normele de calitate pentru ceaiurile medicinale sînt incomplete, rezumîndu-se la criterii organoleptice care nu pot decide asupra calității lor, propunem să se completeze normele interne în vigoare cu controlul farmacognostic calitativ și cantitativ al componentelor fiecărui ceai medicinal, după procedeul indicat de noi.

3. Propunem să se introducă în mod obligatoriu determinarea cantitativă a uleiurilor volatile și dozarea fotocolorimetrică a azulenului, principiul activ, cu acțiune terapeutică bine determinată.

Articol intrat în redacție la 25.I.1965.

Indicele de clasificare : 615.711.64:615.43

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Cercetări asupra toxicității DNOC, experimentat pe mormoloci de broască și șobolani albi

V. GALEA, MARIA ARIEŞAN, N. PREDA, GEORGETA LUPUŢIU

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie, Laboratorul de toxicologie, Cluj

Substanţele de tipul dinitro-orto-cresolului, cu acţiune perturbantă asupra coordonării reacţiilor de oxidare biologică şi de fosforilare oxidativă, ridică ipoteze deosebite sub aspect toxicologic. Unele investigaţii pe seminţe de plante semnalează, de exemplu, acţiunea stimulatoare la concentraţii foarte mici (0,05 mg—1 mg/l) şi inhibitoare la concentraţii de peste 3 mg/l (4). În schimb, alte observaţii pe animale mici, cu doze cuprinse între 1 şi 9 mg/kg dietă, nu constată modificări semnificative în dezvoltarea animalelor faţă de martori, iar unii autori (13) n-au observat efecte dăunătoare la şobolani, nici cu doze de 100 p.p.m. Numeroase alte date experimentale, care se referă la influenţa toxică a dinitroderivaţilor fenolici trebuie considerate incomplete, cu aspecte parţiale ce ar decurge din leziunea biochimică încă insuficient precizată.

Se presupune că aceste substanţe intervin în mecanismele de reglare a transferului energetic (13) şi ca o consecinţă activează ATP cu decuplarea proceselor respiratorii. Dar, deşi efectul se soldează cu creşterea AMP şi a fosfatului anorganic în detrimentul ATP, se pare că transferul de energie declanşat solicită fosfatul anorganic care s-ar mobiliza din ţesuturi şi că acţiunea DNOC interesează mecanisme mai complicate.

În continuarea experienţelor noastre asupra toxicităţii DNOC, am urmărit influenţarea mecanismului de acţiune a DNOC cu substanţe stimulatoare şi inhibitoare, precum şi absorbţia fosfatului anorganic prin experiment pe mormolocii de broască. Pe de altă parte, am cercetat toxicitatea lui la concentraţii mici, folosind testele aplicate de noi la cercetarea toxicităţii substanţelor organice : nivelul vitaminei A în ficat şi a glutationului, precum şi modificările fracţiunilor proteice din ser şi spectrul aminoacidic liber din ficat, care s-au dovedit semnificative în experienţele cu amino-nitro-derivaţi arilici. Menţionăm că fiind vorba de substanţe din categoria celor foarte toxice (DL_{50}:25—40 mg/kg), cu posibilitatea cumulării efectelor, cercetarea trebuie să cuprindă un cîmp şi mai larg de investigaţie.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

A. *Experienţele pe mormolocii de broască*

1. *Reacţia la DNOC în prezenţa unor substanţe neutrale şi inhibitoare.* Experienţele s-au efectuat cu mormoloci de aceeaşi vîrstă şi dimensiuni (cres-

cuţi în laborator), introduşi în borcane cu 300—400 ml soluţie de DNOC, cu 8 mg%, în care mormolocii mor în 7,5—8 minute. În această soluţie s-a mai încorporat, separat în fiecare borcan, cîte : 0,1%; 0,5%; 1% din următoarele substanţe : glucoză, codeină, teofilină, cafeină, luminal sodic, amital sodic, veronal sodic. A fost urmărită toleranţa mormolocilor în timp şi în comparaţie cu probe martor.

Glucoza şi codeina introduse în soluţia de DNOC nu provoacă modificări ale toleranţei ; mormolocii reacţionează ca şi în proba martor. Cafeina şi teofilina, în schimb, grăbesc mortalitatea, scăzînd toleranţa la 3—5 minute faţă de martor. Substanţele hipnotice prelungesc toleranţa la DNOC : luminalul sodic de 2—2,5 ori ; amitalul sodic de 1,5 ori ; iar veronalul sodic la concentraţia de 0,5% prezintă o acţiune surprinzător de eficace, cu prelungirea toleranţei de 17 ori faţă de martor.

Observaţiile acestea le considerăm interesante pentru practică, dar ele au şi un substrat teoretic, care ar putea contribui la interpretarea mecanismului de acţiune a DNOC, interesat în potenţarea, sau stingerea efectelor toxice.

2. *Experienţe cu fosfat radioactiv*. Presupunînd că generarea de căldură provocată de DNOC necesită cantităţi crescute de fosfat anorganic şi că apariţia lui în umori (12, 14, 15) s-ar datori unei mobilizări din ţesuturi, am expus concomitent mormolocii la DNOC şi fosfat radioactiv. Experienţele s-au executat cu mormoloci adulţi (de 4 săptămîni) în soluţie de DNOC de 0,05 mM/l—0,1 mM/l, la care s-a adăugat 0,1 μC fosfat disodic/ml. În condiţii identice a fost executată proba martor ; rezultatele sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

T°	DNOC+P^{32}	P^{32}
10°	2 013—1 999	1 012—920
20°	4 817—4 794	802—822

Se observă că în prezenţa DNOC are loc o absorbţie mărită de fosfor de la exterior şi de asemenea că la temperatură ceva mai ridicată absorbţia fosfatului în prezenţa DNOC creşte în mod deosebit. Se pare că acţionează asupra unor procese energetice, care solicită mult fosfat, încît prezenţa lui mărită în umori se datoreşte şi mobilizării din ţesuturi. Aceste perturbări ale utilizării fosfatului vizează toate mecanismele energetice interesate, cu potenţial toxicologic dificil de interpretat.

B. *Experienţe cronice pe şobolani*

În continuarea experienţelor noastre pe şoareci şi şobolani (4, 5) legate de prezenţa mărită a fosforului din umori, am reluat experienţele pe şobolani tineri, cărora li s-a administrat 6 mg DNOC/kg dietă (aproximativ de 100 de ori cantitatea considerată în zona concentraţiilor maxime admisibile).

Experienţa a fost executată pe un lot de 23 de animale intoxicate şi un lot martor de 16 animale ; durata observaţiilor a fost de 7 luni. S-au efectuat 5 sacrificări consecutive la intervale de 4—5 săptămîni, cînd s-au efectuat şi determinările menţionate (vitamina A ; glutation ; fracţiuni proteice ; aminoacizi).

1. *Vitamina A.* Nivelul vitaminei A în ficat s-a menţinut administrînd de două ori săptămînal cîte 200 u./şobolan, iar analizele s-au efectuat a treia zi după administrare (11, 7).

Rezultatul este cuprins în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Data sacrificării	Martori	DNOC
1	21.IV.1963	10,9	11,19
2	9.V.1963	10,9	11,03
3	30.V.1963	12,9	6,90
4	13.VI.1963	6,5	4,05
5	1.VII.1963	14,3	9,38

Se observă că în primele zece săptămîni de administrare a concentraţiilor mici de DNOC nu se produc modificări faţă de martori ; în schimb, în etapele următoare, apare o evidentă deosebire, care se menţine la niveluri scăzute sub influenţa continuă a DNOC. Executînd concomitent şi determinări asupra conţinutului de lipide din ficat, acestea nu arată modificări asemănătoare cu acelea ale nivelului vitaminei A (1,7—1,8% la probă faţă de martor 2,04—2,07%).

2. *Glutationul din splină şi ficat.* Deoarece DNOC se metabolizează în organism transformîndu-se în aminocresol şi în unele forme conjugate, am presupus că nivelul glutationului ar putea să fie modificat. Loturile menţionate mai sus au fost examinate şi în această privinţă, făcînd determinările cu metoda iodometrică (5, 9, 7).

Apreciind aceste date, constatăm că nivelul glutationului în splină prezintă oscilaţii prea mari pentru a putea fi interpretate. În schimb, nivelul lui în ficat se modifică ; după ce în primele două-trei etape valorile sînt la nivelul martorului, în etapele următoare se instalează tendinţa de micşorare, care depăşeşte limita erorilor de oscilaţie, pe măsura acţiunii în continuare a DNOC. S-ar părea că declanşarea proceselor energetice să intereseze şi ultilizarea substanţelor biologice cu grupări tiolice, cu participarea mai activă a glutationului.

3. *Fosfatul anorganic din ser.* Determinarea s-a făcut cu metoda Bell şi colab. (citaţi de 1), obţinîndu-se o creştere uşoară a fosfatului anorganic în ser pe toată perioada experienţei.

Cele trei probe menţionate mai sus le interpretăm în sensul că administrarea zilnică a cantităţilor mici de DNOC, intervenind în procesele de fosforilare, interesează mecanisme complexe, care duc şi la modificări biochimice secundare ale vitaminei A şi glutationului în ficat, care converg în sensul unei influenţe toxice a DNOC, chiar şi la concentraţii de 6 mg/kg dietă.

4. *Determinarea aminoacizilor liberi din ficat.* S-a efectuat prin metoda cromatografică pe hîrtie (2, 3, 6).

Spectrul aminoacidic nu este modificat nici după 130 de zile de la administrare zilnică a DNOC. Totuşi, după intensitatea coloraţiei spoturilor, s-ar părea că există o uşoară creştere a prolinei, citrului şi histidinei.

5. *Fracţiunile proteice din ser.* Acestea au fost determinate electroforetic (2, 8) în cîteva etape, concomitent cu determinarea modificărilor biochimice (tabelul III).

Tabelul III

Fracțiunile	Intoxicați	Martori
Albumine	31 (23–36)	28,3 (22–33)
α_1-globuline	15,8 (12–22)	11,7 (9–14)
α_2-globuline	8,7 (5–13)	10,7 (8–13)
β-globuline	28 (8–41)	23 (22–24)
γ-globuline	19,7 (8–37)	23,1 (22–24)

Aparent, nu prezintă modificări însemnate ; numai la nivelul β-globulinelor și γ-globulinelor s-ar părea că există mici modificări, mai ales în etapele succesive acestea cresc, ajungînd la valori de circa două ori mai mari decît cele normale. Considerăm însă că pentru a putea interpreta influența DNOC prin fracțiunile proteice, ar fi necesare experiențe cu concentrații mai mari.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Rezultatele experiențelor pe mormolocii de broască le considerăm semnificative, deoarece acțiunea DNOC a putut să fie înregistrată în prezența substanțelor care grăbesc sau întîrzie efectele lui. Pe de altă parte, potențarea acțiunii de către purine și negativarea efectelor de către derivații barbiturici deschid ipoteze noi de cercetare științifică, iar interpretarea cu privire la acțiunea DNOC capătă o precizare în plus. Adăugînd la aceste rezultate și observațiile asupra absorbției mărite de fosfat anorganic sub influența DNOC, se ajunge la ipoteze noi în cercetarea aspectelor toxicologice pe care le ridică DNOC.

Considerăm, de asemenea, că rezultatele modificărilor biochimice obținute pe șobolani sînt semnificative toxicologic, mai ales că majoritatea converg pe măsura administrării cronice a DNOC, chiar și la concentrații de 6 mg/kg dieta.

Din cercetările noastre se desprind, fără îndoială, aspecte ale pericolului pe care l-ar putea prezenta cantități mici de DNOC în condițiile aplicării lui în practică. În același timp rezultă și unele observații, care ar putea să facă parte din măsurile de antagonizare a efectului toxic. În fine, se pot dezvolta și aspecte teoretice fundamentale care interesează îndeaproape mecanismele de acțiune ale DNOC, în special prezența mărită a fosfatului anorganic în umori și creșterea în același timp a absorbției lui sub influența DNOC.

BIBLIOGRAFIE

1. GEORGESCU PETRE, PĂUNESCU E. — Metode biochimice de diagnostic și cercetare., Ed medicală, București, 1960, p. 146.
2. BLOOK J. R., DURRUM L. F., ZWEIG A. — A Manual of paper chromatography and paper electrophoresis, Ed. Acad. Press, 1958.
3. BOIARKIN A. N. — *Fiziol. Rastenii*, 1956, nr. 3, p. 381—386.
4. GALEA V., ZUGRAVU ELENA — Rezumatele întîiului Congres național de igienă și protecția muncii, 1963, p. 223.
5. GALEA V., ZUGRAVU ELENA, ARIEȘAN MARIA, PREDA N. — Rezumatele Conferinței naționale de farmacie, București, 1963, p. 131.
6. GALEA V., PREDA N., STĂNCULESCU V. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 5, p. 267—272.
7. GALEA V., ARIEȘAN MARIA, LUPUȚIU GEORGETA — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 9, p. 531—533.
8. GALEA V., PREDA N., STĂNCULESCU V., GAGIU MARILENA, PITEA IULIA — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 8, p. 471.

9. HARTNER F., SCHLEISS E. — *Microchemie*, 1936, nr. 5, p. 163.
10. KOTELNIKOVA A. V. — *Priroda*, 1962, nr. 1, citat de *Buletinul de informare științifică*, 1963, nr. 11.
11. LAVROV B. A. — Îndreptar tehnic pentru dozarea vitaminelor, Medghiz, Moscova, 1956, p. 6.
12. LYNEN F., HARTMANN G., NETTER K. F., SCHNEGRAF A. — Reglarea metabolismului celular, Simposion Ciba, 1959.
13. NEGHERBON O. W. — Handbook of toxicology, vol. III, Insecticides, Ed. B. W. Saunders Comp., Philadelphia — Londra, 1959, p. 289, 297.
14. SKULACHEV P. V. — Regulation of the coupling of oxidation and phosphorylation, Congresul de biochimie, Moscova, 1961, Simpoz. V.
15. SLATER C. E. — Mecanismul necuplării fosforilării oxidative cu ajutorul nitrofenolilor, Congresul de biochimie, Moscova, 1961, Simpoz. V.

Articol intrat în redacție la 12.VI.1965.

Indicele de clasificare : 615.717.3—092.259

REFERATE

DESPRE DIFUZIUNEA NEOMICINEI DIN BAZE DE UNGUENTE, R. T. Youset, Sci. Pharm., 1965, nr. 33, p. 1

Calitatea unei baze de unguent este în funcție de modul cum cedează substanța activă încorporată. În cercetările expuse în această lucrare se urmărește comparativ cedarea neomicinei din vaselină, dintr-un amestec de părți egale de polietilenglicol (PEG) 400 și 4 000 și dintr-o emulsie preparată din Mirj 52, 1 p., propilenglicol 12 p., alcool stearilic 25 p., vaselină 25 p. și apă 37 p. Cedarea antibioticului s-a urmărit prin metoda bacteriologică, prin măsurarea zonei de inhibiție provocată pe un mediu de agar cu bacterii. Pentru o determinare cantitativă este necesar să se stabilească o curbă de zone de inhibare.

Rezultatele obținute arată o diferență între zonele de inhibare a celor trei unguente care variază în funcție de pH de la 6 la 7 la 8, ca și de prezența în mediul de cultură a mici cantități de clorură de sodiu pînă la 1%. Zonele de inhibare nu dau o privire exactă a acțiunii antibioticului, motiv pentru care s-au calculat echivalenții de difuziune. Echivalenții de difuziune prezintă diferențe nete și foarte mari pentru cele 3 unguente, fiind pentru vaselină 0,15, pentru PEG 8,40 și pentru emulsie 10,50. În prezența clorurii de sodiu, acești echivalenți diferă, datorită probabil unei difuziuni mai active a antibioticului în mediu, deoarece clorura de sodiu în soluție apoasă scade parțial activitatea antibioticului.

N. Stanciu

CERCETĂRI EXPERIMENTALE ASUPRA RESORBȚIEI RECTALE A ANEURINEI, RIBOFLAVINEI, PIRIDOXINEI ȘI CIANOCOBALAMINEI DIN EXCIPIENȚI GRAȘI DE SUPOZITOARE, B. S. Sakazar, T. B. Aranguiz, L. C. Vargas, Arch. Pharm., 1965, nr. 298 (Mitt.), p. 45

Cercetările făcute au avut ca scop de a urmări stabilitatea vitaminelor în excipienți anhidri de supozitoare și cedarea substanțelor active din masă. În acest scop, s-au preparat supozitoare cu unt de cacao și cu grăsime neutră (Witapsol H 15) ca atare și în prezență de α-tocoferol ca antioxidant și Tween 80 ca agent tensioactiv. Substanțele active au fost controlate în supozitoare la preparare și după o conservare de 30, 60, 90 și 120 de zile. De asemenea, s-a urmărit resorbția vitaminelor după aplicarea rectală la cîini, prin determinarea concentrației substanțelor în sînge la intervale de 10—120 de minute.

Cele 4 vitamine încorporate în excipienții folosiți prezintă caracteristici asemănătoare. Pierderile în activitate în 120 de zile sînt destul de reduse, mai ales dacă în amestec se află și tocoferol. Acțiunea de protecție a tocoferolului se resimte mai ales în cazul cianocobalaminei. Prezența emulgatorului favorizează cedarea și resorbția substanțelor. Din grăsime neutră resorbția este mai rapidă decît din unt de cacao, chiar dacă în ultimul caz se lucrează în prezență de Tween 80. Resorbția este maximă între 15 și 60 de minute ; după 90 de minute concentrația piridoxinei și cianocobalaminei este foarte scăzută, pe cînd la aneurină și riboflavină se menține încă la un prag destul de înalt.

În lucrare se discută și metodele de dozare a vitaminelor din masa de supozitor și din sînge.

N. Stanciu

FOLOSIREA OLEATULUI DE ETIL CA DIZOLVANT PENTRU SOLUȚII INJECTABILE, **P. Alemany**, Galenia Acta., 1963, nr. 16, p. 83

Datorită viscozității sale mai scăzute decît a uleiurilor vegetale ca și proprietăților de solubilizant mai mari, oleatul de etil poate fi considerat ca un înlocuitor superior al uleiurilor la prepararea soluțiilor injectabile. Pe de altă parte, difuzarea mai rapidă în țesuturi, lipsa lui de toxicitate și toleranța locală arată că el se pretează mai bine, fie singur, fie asociat cu uleiuri vegetale, cărora le micșorează viscozitatea, la prepararea soluțiilor uleioase destinate aplicării intramusculare.

Autorul studiază sismatic proprietățile fizico-chimice ale oleatului de etil, cît și proprietățile necesare folosirii în tehnica de preparare a soluțiilor injectabile și mai ales stăruie asupra posibilității ușoare de purificare, stabilind limitele indicelui de aciditate, de peroxizi, conservarea în diferite condiții de temperatură, atît pe soluții de substanțe active, cît și pe dizolvant ca atare.

Soluții de vitamină A urmărite timp de 2 ani la temperaturi de 60—100° nu prezintă modificări ale indicelui de peroxid. De asemenea o comportare bună o prezintă soluțiile de hormoni și alte substanțe liposolubile. Aceste rezultate fac parte dintr-o lucrare mai vastă făcută în scopul introducerii oleatului de etil ca dizolvant oficinal în farmacopee. Cercetările legate de controlul stabilității și posibilitățile de conservare justifică, atît folosirea oleatului de etil ca solubilizant pentru soluții injectabile, cît și oficializarea lui în farmacopee.

N. Stanciu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Folosirea tween-urilor pentru rezolvarea unor probleme de receptură

V. NICHIFORESCU, MARIA MARINESCU, GEORGETA MARINESCU,
NINA NISTORICĂ, Farmacia Nr. 1, Ploiești

Apariția din ce în ce mai des în literatura de specialitate a unor lucrări cu privire la folosirea substanțelor tensio-active în rezolvarea unor probleme practice de receptură se datorește rezultatelor excepționale obținute cu acestea.

Substanțele tensioactive rezolvă, astăzi, o serie de probleme care altă dată păreau imposibil de dezlegat.

Domeniul lor de aplicare este în continuă cercetare și creștere, fapt care impune o sistematizare a studiului acestei probleme după anumite criterii.

Se ajunge la concluzia că cercetările în acest domeniu trebuie conduse în direcția cunoașterii exacte a specificității agenților tensioactivi, ca de exemplu, puterea de umectare, dispersiune, emulsionare etc., precum și concentrația optimă necesară obținerii rezultatelor urmărite.

S-ar realiza, astfel, o scară de specificitate cu ajutorul căreia s-ar putea aprecia valoarea lor de utilizare în anumite condiții date.

Pe aceste considerente, ne-am axat cercetările și observațiile noastre.

Pentru început, ne-am ocupat de aplicațiile acestor substanțe în formula cu întrebuințare externă și anume :

Formula 1

Sulf Ihtiol	*āā* 5 g
Talc Oxid de zinc	*āā* 10 g
Glicerină Apă	*āā* 23 g
D.s. : extern.	

Prepararea ei după metodele clasice ne conduce la un produs în care separă ihtiolul.

Am recurs la o serie de experiențe în spiritul celor afirmate mai sus, în scopul determinării calităților celor doi agenți folosiți *(tween 20* și *tween 80),* în vederea alegerii agentului cel mai potrivit.

S-au executat 5 probe și anume :

1. o probă martor fără *tween ;*
2. o probă cu *tween 20,* cantitate 1/2 față de ihtiol ;
3. o probă cu *tween 20,* cantitate egală cu ihtiolul ;
4. o probă cu *tween 80,* cantitate 1/2 față de ihtiol ;
5. o probă cu *tween 80,* cantitate egală cu ihtiolul.

Rezultatele sînt înscrise în tabelul I.

Formula nr. 1

Tabelul I

Fără *tween*			Cu *tween 80* (2,50 g)			Cu *tween 80* (5 g)			Cu *tween 20* (2,50)			Cu *tween 20* (5 g)		
Înălțimea stratului de lichid (în ml)	ml separați de sediment	Ora	Înălțimea stratului de lichid (în ml)	ml separați de sediment	Ora	Înălțimea stratului de lichid (în ml)	ml separați de sediment	Ora	Înălțimea stratului de lichid (în ml)	ml separați de sediment	Ora	Înălțimea stratului de lichid (în ml)	ml separați de sediment	Ora
50		8,20	50		8,20	50		8,20	50		8,20	50		8,20
45	5	8,50	45	5	9	45	5	11,30	45	5	9,20	45	5	8,20
40	5	9,20	40	5	9,30	40	5	18,15	40	5	10,0	40	5	9,20
35	5	9,50	35	5	10,00				35	5	10,50	35	5	10,10
30	5	10,10	30	5	10,30				30	5	11,20	30	5	11,30
25	5	11,00	25	5	12,00				25	5	13,40	25	5	13,10
22,50	2,50	8,20	20	5	20,30				20	5	20,40			
			20		8,20	25		8,20	20		8,20	23	2	8,20
22,50	8,20	20,00			8,20	20		8,20	23		8,20			

Tween 80 în cantitate egală cu ihtiolul ne asigură, atît solubilizarea ihtiolului, cît și o acțiune mai puternică antiredepunere, fapt care ne determină să propunem rezolvarea formulei cu acestea.

Formula 2

Novocaină		1,20 g
Anestezină		2 g
Xeroform	aa	3 g
Sulfatiazol	aa	
Ihtiol		
Apă		25 g
Glicerină		15 g

D.s. : extern.

Aducerea anestezinei sub forma unei dispersii cît mai fine, de preferință moleculară. Evitarea reacției dintre ihtiol, novocaină, care trebuie privită ca avînd caracterul unui alcaloid (incompatibilitatea). Sulfatiazolul și xeroformunul pulverizate foarte fin urmînd să fie suspendate în vehiculul respectiv.

S-a observat că respectînd regulile generale prevăzute la prepararea suspensiilor, apare următorul fenomen :

Pulberile se prind în masă și aderă puternic de pereții mojarului, separîndu-se un lichid gălbui.

Omogenizarea ulterioară nu se mai poate face.

Chiar novocaina dizolvată separat, dacă se adaugă la urmă, fenomenul repetîndu-se, nu se poate obține un preparat corespunzător.

În vederea obținerii unui preparat bun, am recurs la proprietățile tensioactive ale *tween*-ului, care, pe de o parte, ne dă o dispersie moleculară a anestezinei, iar pe de alta, împiedică incompatibilitatea dintre novocaină și ihtiol.

Se obține un preparat omogen și stabil în timp.

Tehnica de lucru : se dizolvă novocaina într-o mică porțiune de apă, anestezină și *tween* la cald și ihtiolul în amestecul de apă glicerină. Peste

pulberi se adaugă soluția de ihtiol, soluția de *tween* cu anestezină, iar la sfîrșit, soluția de novocaină. La această formulă determinarea cantității de *tween* s-a făcut prin tatonări, întrucît cantitatea egală cu ihtiolul s-a dovedit insuficientă. Explicația se găsește în faptul că se cerea și o bună dispersie a pulberilor. Sprijiniți pe rezultatele obținute în formula precedentă, am folosit, la preparare, *tween 80*, care are o acțiune antiredepunere mai bună.

Formula 3

Sulfat de zinc	{	
Sulfat de cupru	{ *aa*	0,20 g
Ihtiol		0,10 g
Apă		40 g

D.s. : extern.

Realizarea formulei de mai sus fără un agent activ de suprafață nu este posibilă, întrucît ihtiolul este incompatibil cu sărurile de cupru și zinc. Incompatibilitatea se manifestă sub forma unui precipitat care depune repede și se lipește de fundul sticlei.

Experiențele noastre s-au îndreptat în direcția determinării cantității minime de agent tensioactiv care împiedică incompatibilitatea.

Avînd în vedere că acțiunea hidrotropă a ambilor agenți este aproape egală, folosirea oricăruia dintre ei duce la aceleași rezultate. Cantitatea egală cu ihtiolul este suficientă.

Formula 4

Spirt camforat	20 g
Apă de plumb	200 g

D.s. : extern.

La prepararea acestei formule, ne-am servit de datele publicate în revista „Farmacia" nr. 5, mai, 1963 (2).

Calculînd că 20 g spirt camforat conțin 2 g de camfor, conform recomandărilor din lucrarea citată, urma să folosim pentru solubilizarea camforului o cantitate dublă de *tween*. Folosind, însă, o cantitate de 2 ori și jumătate de *tween 20* față de camfor, se obține o suspensie de camfor care nu separă nici după 3 zile, dar care separă mai tîrziu.

După Kutel (4) pentru solubilizarea camforului este necesară o cantitate de 20 de ori mai mare de soluție alcoolică 1/1 *tween 20, 60, 80*.

Am efectuat o experiență și cu cantitatea indicată de Kutel și am obținut, într-adevăr, un lichid perfect limpede, în care, însă, apar cristale după 3 ore. În acest caz, am preferat lichidul opalescent, care s-a menținut fără separare și depunere de cristale mai mult timp.

Formula 5

Anestezină	2 g
Violet de gențiană	0,50 g
Ulei de floarea soarelui	50 g
Vitamina A	1 fl.

D.s. : extern.

Din analiza prezentei formule se semnalează următoarele dificultăți :

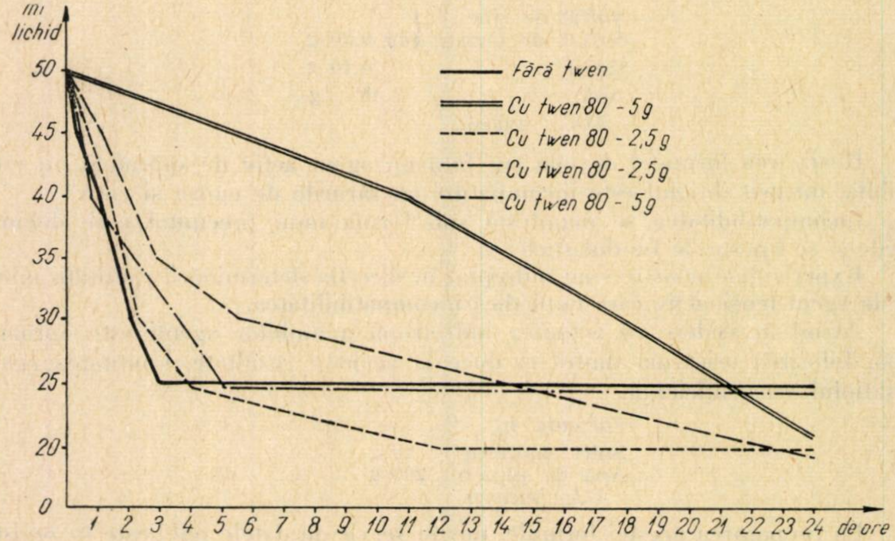
Anestezina în cantitate mai mare decît coeficientul de solubilitate în ulei de floarea soarelui considerat 3%.

Realizarea acestei formule prezintă dificultăți deoarece nu se obține o formă farmaceutică satisfăcătoare prin faptul că la scurt timp se separă 2 faze.

Alți dizolvanți ai anestezinei și ai violetului de gențiană nu sînt miscibili cu uleiul.

Ne-am condus în rezolvarea problemei ridicate de această formulă de indicațiile prevăzute în fișele tehnice pentru receptură (nr. 26) (5), cu privire la solubilizarea anestezinei în ulei de floarea soarelui peste coeficientul normal de dizolvare.

Experiențele efectuate ne-au dovedit solubilitatea violetului de gențiană în alcool benzilic, alături de anestezină și miscibilitatea fără separarea soluției cu ulei de floarea soarelui.



Rezolvarea cu ajutorul *tween*-ului este bună, întrucît omogenizarea preparatului, după separare în cele două faze lichide, se face ușor prin agitare și are o stabilitate suficient de bună ; dar folosind alcoolul benzilic ca dizolvant pentru ambele substanțe, se asigură o miscibilitate indefinită, fapt care ne determină să considerăm ultima rezolvare mai bună (fig. 1).

CONCLUZII

Ideea exprimată la început, de a se face o sistematizare pornind de la criteriul de întocmire a unui tabel cu substanțe tensioactive după gradul de specificitate a agenților tensioactivi, se dovedește justă, întrucît ne ușurează sarcina de alegere a agentului potrivit.

În consecință, pentru formulele analizate, în cazul acțiunii duble de solubilizare și antiredepunere, *tween*-ul *80* s-a dovedit a fi mai bun.

În ceea ce privește stabilirea unui raport între cantitatea de agent tensioactiv și substanța de solubilizat sau de dispersat nu se pot da indicații fixe, acestea fiind dependente de condiții speciale.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 6, p. 342—434.
2. * * * — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 5, p. 297—298.
3. * * * — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 6, p. 465.
4. * * * — *Farmazie*, 1963, nr. 11, p. 755—762.
5. * * * — Volumul „Fișe tehnice" pentru receptură, M.S.P.S., fișă nr. 26.
6. * * * — *Ann. Pharm. franç.*, 1960, vol. XVIII, nr. 1—2, p. 64.

Articol intrat în redacție la 25.I.1965. Indicele de clasificare : 615—012

FARMACIA
vol. XIII, nr. 8, anul 1965

Corectarea gustului unor prescripţii magistrale lichide

V. POPOVICI, MARIA CRISTEŢIU

Lucrare efectuată în Laboratorul oficiului regional, Timişoara

Formele farmaceutice lichide prezintă anumite avantaje datorită cărora se utilizează frecvent.

Unul dintre dezavantajele acestei forme îl constituie gustul neplăcut al unor medicamente.

Prepararea unor forme lichide posedînd un gust plăcut constituie unul din obiectivele de bază ale preparării unui medicament.

Pentru a corecta gustul neplăcut al medicamentelor lichide există mai multe metode.

Corectarea gustului se poate realiza modificînd structura moleculei cu gust neplăcut. Această metodă duce de obicei şi la modificarea acţiunii sale.

O altă posibilitate o prezintă utilizarea substanţelor, care blochează terminaţiile nervoase senzitive. În acest scop se utilizează cocaina şi extractul de *folia gimnena* (8). Această metodă este puţin recomandabilă, căci aceste substanţe nu sînt indiferente, producînd, după o utilizare îndelungată, atrofia receptorilor gustativi.

Uneori se utilizează adaptarea terminaţiilor gustative. Astfel se explică utilizarea sucului de lămîie, care se înghite înaintea uleiului de ricin.

Însuşirile gustative ale medicamentelor pot fi modificate şi cu ajutorul substanţelor macromoleculare, care se interpun între receptorii gustativi şi moleculele substanţei, atenuînd astfel senzaţiile.

Metoda cea mai utilizată este aceea care recurge la substanţele corective de gust.

Un corectiv de gust trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

— să confere medicamentului un gust, miros şi aspect plăcut ;

— să fie indiferent ;

— să fie miscibil cu solventul ;

— să nu influenţeze stabilitatea preparatului.

Printre corectivele de gust, un lot important îl ocupă siropurile. Deşi în literatură sînt descrise multe cercetări privitoare la corectarea gustului medicamentelor, ele sînt îndreptate în special spre corectarea gusturilor fundamentale : amar, sărat şi acru, precum şi pentru unele prescripţii speciale.

Din literatura privitoare la acest subiect amintim referatul general al lui L. Zathurecky (12), utilizarea cîtorva siropuri (10), (11) a sucurilor de fructe (2), esenţelor sintetice de fructe (6), şi a uleiurilor eterice (10).

În această lucrare ne ocupăm de 5 prescripţii lichide, la care am determinat corectivul cel mai bun, comparativ cu preparatul efectuat cu sirop simplu.

În calitate de corective de gust, am folosit următoarele siropuri procurate din comerţ : sirop de cireşe, sirop de măceş, sirop de mure, zmeură, precum şi siropurile : de cacao (8), cafea (1), lămîie, portocală şi siropul simplu (4).

MODUL DE LUCRU

S-au preparat prescripţiile cu sirop simplu, apoi cu siropurile de mai sus. Pentru degustare s-a folosit un grup de 10 persoane, acelaşi în toate cazurile. Degustarea s-a executat după regulile stabilite de Wasicky şi modificate de Zathurecky şi Pereny (12):

— se clăteşte gura cu 5 ml apă ;

— se clăteşte gura cu 5 ml din prescripţie, care se aruncă după 30—60 de secunde ;

— se clăteşte din nou cu 5 ml apă.

S-a degustat întîi prescripţia preparată cu sirop simplu, apoi cele cu diverse siropuri notînd în mod comparativ (7) :

mult mai bun	+ 3 ;
mai bun	+ 2 ;
ceva mai bun	+ 1 ;
la fel de bun	0 ;
puţin mai rău	— 1 ;
mai rău	— 2 ;
mult mai rău	— 3.

Rezultatele obţinute sînt trecute în tabelele conţinînd prescripţia. În coloana I figurează totalul punctelor obţinute de preparat, la care s-a adăugat corectivul de gust. În coloana a II-a este trecut procentajul obţinut faţă de numărul maxim de puncte posibile (11). În coloana a III-a este trecută valoarea indicelui de semnificaţie t^9.

S-a calculat întîi devierea standard a valorilor, cu relaţia :

$$S = \frac{(x_i - x^2)}{n-1}$$

unde :

x_i = punctajul atribuit unui preparat de către un degustător ;
x = media punctajului pentru un anumit corectiv ;
n = numărul de determinări (în cazul nostru 10).

S-a calculat apoi valoarea lui t cu relaţia :

$$t = \frac{x}{S} \cdot n-1$$

Pentru 10 determinări efectuate de noi, valoarea lui t pentru $x_i = 0{,}95$ este 2,26. Deci, la valorile lui t mai mari ca 2,26 putem spune că ele diferă esenţial de rezultatele obţinute cu sirop simplu.

În general, clasificarea procentuală concordă cu aceea pe baza valorii t.

Am experimentat două prescripţii conţinînd săruri de brom. Prescripţia 1 este o poţiune conţinînd polibromuri.

Tabelul I

Prescripția 1	Denumirea siropului	Punctajul		Indicele de semnificație (*t*)
		total	(%)	
Bromură de amoniu 2,0	Sirop de cireșe	10	33	3,69
Bromură de potasiu 2,0	Sirop de cafea	7	23	3,13
Bromură de sodiu 2,0	Sirop de zmeură	7	23	3,13
Sirop simplu 30,0	Sirop de mure	1	2,3	0,20
Apă distilată la 100,0	Sirop simplu	0	0	0
	Sirop de măceș	— 1	3,3	0,37
	Sirop de cacao	— 6	—20	3,18
	Sirop de portocale	—11	—36	9,90
	Sirop de lămîie	—14	—46	6,55

În literatură se găsesc date privitoare la capacitatea diverselor siropuri de a acoperi gustul bromurii de sodiu. Astfel, Wright (11) a găsit următoarea succesiune, în ordine descrescîndă : sirop de cacao, sirop de portocală, sirop de sarsaparila, sirop de eriodiction, sirop de eriodiction compus, elixir aromat. Drommond (2) a arătat că toate siropurile cercetate de el au fost superioare siropului simplu, dar inferioare siropului de cacao și gliciriză.

Rezultatele obținute de noi arată că cel mai bun este siropul de cireșe, urmat de siropul de zmeură și de cafea. Siropul de mure este ceva mai bun decît siropul simplu. Restul siropurilor sînt mai puțin bune decît siropul simplu.

Din prelucrarea statistică a datelor, reiese că sînt semnificativ mai bune siropul de cireșe, urmat de siropul de cafea și siropul de zmeură. Semnificativ mai puțin bune sînt siropul de cacao, portocală și lămîie.

Tabelul II

Prescripția a 2-a		Denumirea siropului	Punctajul		Indicele de semnificație (*t*)
			total	(%)	
Bromură de potasiu	20,0	Sirop de cafea	13	43	6,47
Extract de beladonă	0,20	Sirop de cireșe	6	20	2,57
Luminal	0,60	Sirop de zmeură	5	17	1,76
Dionină	0,10	Sirop de mure	2	6,61	0,65
Sirop	150,0	Sirop de măceș	1	3,33	0,30
Tinctură de valeriană	5,0	Sirop simplu	—	—	—
Apă distilată	300,0	Sirop de lămîie	— 2	— 6,6	0,75
		Sirop de portocală	— 8	—26	3,04
		Sirop de cacao	—15	—50	8,49

Aceste rezultate sînt în contradicție cu cele obținute de Wright (11), la care siropul de cacao și siropul de portocale sînt cele mai bune.

Prescripția a 2-a conține, în afară de bromură de potasiu, substanțe amare, precum și tinctură de valeriană cu miros neplăcut.

Cel mai bun sirop în acest caz este siropul de cafea, urmat de siropul de cireșe, zmeură, măceș și mure. Restul siropurilor sînt mai puțin bune decît siropul simplu. Semnificativ mai bune sînt numai siropul de cafea și cireșe, mai puțin bune siropul de portocală și cacao.

Prescripția a 3-a conține ca principal component cu gust neplăcut iodură de potasiu.

Tabelul III

Prescripţia a 3-a		Denumirea siropului	Punctajul		Indicele de semnificaţie (*t*)
			total	(%)	
Iodură de potasiu	1,50	Sirop de lămîie	10	33	8,55
Diuretină	2,00	Sirop de portocală	9	30	8,54
Cafeină şi benzoat de sodiu	0,45	Sirop de mure	8	26	5,66
Sirop de codeină	50,00	Sirop de cafea	0,10	0,33	0,20
Apă distilată la	150,00	Sirop simplu	—	—	—
		Sirop de măceş	— 4	—13	4,41
		Sirop de cireşe	—29	—96	27,54
		Sirop de cacao	—29	—96	27,54
		Sirop de zmeură	—29	—96	27,54

Pentru experimentare am înlocuit siropul de codeină cu unul din siropuri, adăugînd cantităţi corespunzătoare de fosfat de codeină. Din tabel reiese că cel mai bun corectiv este siropul de lămîie, urmat de aproape de siropul de portocală şi siropul de mure. Sînt semnificativ mai bune siropul de lămîie, portocală şi mure.

Tabelul IV

Prescripţia a 4-a		Denumirea siropului	Punctajul		Indicele de semnificaţie (*t*)
			total	(%)	
Rădăcină de primula	2,0	Sirop de cacao	19	64	5,10
Benzoat de sodiu	2,0	Sirop de măceş	4	13	1,25
Acetat de amoniu	2,0	Sirop de cafea	2	6,6	0,75
Sirop de codeină	20,0	Sirop simplu	0	—	—
Sirop simplu	30,0	Sirop de portocală	— 6	—20	1,86
Apă distilată la	100,0	Sirop de cireşe	— 6	—20	2,13
		Sirop de lămîie	—11	—36,7	4,49
		Sirop de zmeură	—18	—60,0	8,54
		Sirop de mure	—20	—67,0	3,68

Prescripţia a 4-a este o infuzie expectorantă cu rădăcină de primula. În acest caz cel mai bun corectiv este siropul de cacao, urmat de siropurile de măceş şi cafea. Dintre ele, numai prescripţia conţinînd siropul de cacao este semnificativ mai bună decît cea preparată cu sirop simplu.

Prescripţia a 5-a este o infuzie de tei utilizată în pediatrie. Principalul component cu gust neplăcut este romerganul. În acest caz sînt mai bune decît siropul simplu în ordine descrescîndă : siropul de cafea, siropul de cacao şi de măceş. Semnificativ mai bun este numai siropul de cafea.

Pentru a verifica dacă rezultatele obţinute nu se datoresc preferinţei pentru un anumit sirop, am preparat o soluţie conţinînd 30% sirop, obţinînd următoarea ordine de preferinţă, în ordine descrescîndă : sirop de cireşe, cafea, mure, măceş, zmeură, portocală, cacao, sirop simplu, lămîie.

Siropul de cireşe şi siropul de cafea, care ocupă primele locuri în ordinea de preferinţă, pot fi utilizate cu bune rezultate numai la prescripţiile 1 şi a

Tabelul V

Prescripţia a 5-a		Denumirea siropului	Punctajul total	Punctajul (%)	Indicele de semnificaţie (t)
Infuzie de tei	2/80	Sirop de cafea	16	53	4,97
Benzoat de sodiu	2,0	Sirop de cacao	10	33	1,64
Acetat de amoniu	2,0	Sirop de măceş	4	13	0,47
Romergan	0,06	Sirop simplu	0	—	—
Sirop de codeină	20,0	Sirop de portocală	— 1	— 3,3	0,11
Sirop simplu	20,0	Sirop de mure	— 1	— 3,3	0,11
Soluţie de amoniac anizat X picături		Sirop de lămîie	— 3	—10	1,04
		Sirop de zmeură	—14	—46	8,24
		Sirop de cireşe	—16	—53	8,24

Tabelul VI

Ordinea de preferinţă Prescripţia a 6-a		Denumirea siropului	Punctajul total	Punctajul (%)	Indicele de semnificaţie (t)
Sirop	30,0	Sirop de cireşe	20	67	5,18
Apă distilată	70,0	Sirop de cafea	17	57	4,44
		Sirop de mure	15	50	8,67
		Sirop de măceş	15	50	8,67
		Sirop de zmeură	13	44	5,82
		Sirop de portocale	9	29	2,70
		Sirop de cacao	8	27	3,79
		Sirop simplu	0	—	—
		Sirop de lămîie	— 6	—20	2,57

2-a, iar siropul de cafea este singurul care poate fi folosit pentru corectarea gustului prescripţiei a 3-a. Siropul de lămîie şi portocală, care ocupă un loc nefavorabil pe scara preferinţelor, sînt cele mai bune pentru a acoperi gustul iodurii de potasiu. În cazul prescripţiei a 4-a, siropul de cacao este cel mai indicat, deşi pe scara preferinţelor ocupă un loc apropiat de cel al siropului simplu.

Valoarea testului *t* ne arată că toate amestecurile de sirop cu apă diferă esenţial de cele preparate cu sirop simplu. Amestecul conţinînd sirop de lămîie, este semnificativ mai puţin bun decît cel conţinînd sirop simplu.

CONCLUZII

Pe baza cercetărilor efectuate de noi, reiese necesitatea extinderii sortimentului de siropuri. Pentru fiecare prescripţie în parte este necesară studierea corectivului de gust adecvat.

Pentru soluţia de polibromură, propunem siropul de cireşe sau cafea. Pentru prescripţia a 2-a siropul de cafea, pentru reţeta conţinînd iodură de potasiu şi diuretină, propunem siropul de portocale. În cazul infuziei expectorante cu rădăcină de primula şi benzoat de sodiu, cel mai bun este siropul de cacao. În cazul infuziei de tei cu romergan, propunem siropul de cafea.

Mulţumim pe această cale colectivului farmaciei nr. 202 din Timişoara pentru ajutorul dat la degustarea probelor.

BIBLIOGRAFIE

1. BELCOT E. — Formularul preparatelor galenice, Ed. J. Leon, București, 1946, p. 259.
2. DROMMOND F. G., DE KAY N. G. — *J. Amer. pharm. Ass. pract. Pharm. Ed.*, 1954, nr. 15, p. 232.
3. ENTERKIN D. N., BECKER C. H. — *J. Amer. pharm. Ass, sci. Ed.*, 1951, vol. 40, p. 12.
4. * * * — Farmacopeea română, ediția a VII-a.
5. KOVACS L. — *Acta pharm. hung.*, 1957, nr. 27, p. 53.
6. LANKFORD B. L., BECKER C. H. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1951, vol. 40, p. 78—83.
7. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E. — Galenisches Praktikum. Wissenschaftliches, M.B.H. Verlag, Stuttgart, 1959.
8. * * * — Pharmacopoea of the United States of America, ed. XVI-a.
9. STEINBACH N. — Prelucrarea statistică în medicină și biologie.
10. TENTOVA A. I. — *Apt. Delo*, 1963, nr. 1, p. 21.
11. WRIGHT N. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1937, vol. 108, p. 959.
12. ZATHURECKY L. — *Čs. Farm.*, 1959, nr. 2, p. 85.

Articol intrat în redacție la 14.IX.1964

Indicele de clasificare : 615.415.1

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

STUDIUL VITEZEI DE DEGRADARE ANAEROBĂ A ACIDULUI ASCORBIC III. VITEZA DE FORMARE A FURFURALULUI, **P. Finholt, I. Alsos, T. Higuchi,** J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 181

Printre produșii care rezultă din degradarea acidului ascorbic s-a putut identifica și doza și furfuralul. Formarea de furfural în condiții anaerobe este influențată mult de pH; la pH 2,2 se formează 0,48 moli furfural dintr-un mol de acid ascorbic la pH 4,0 numai 0,03 moli, iar peste pH 5 formarea de furfural este complet inhibată în avantajul altor reacții.

În lucrarea de față se studiază sistematic formarea de furfural în condiții de degradare anaerobă a acidului ascorbic în soluții apoase la cald, în limitele de pH 0,38—5,97. Pentru a stabili cinetica procesului, s-au luat probe din soluții timp de 20—100 ore. Din datele obținute rezultă că formarea de furfural este un proces anaerob catalizat de ioni de hidrogen. Descompunerea acidului ascorbic merge paralel cu formarea de furfural. În soluții apropiate de neutru formarea de furfural este evitată, procesul de degradare al acidului ascorbic urmînd alte reacții.

N. Stanciu

PREPARAREA ȘI PROPRIETĂȚILE UNGUENTELOR PE BAZĂ DE „BENTONA", **N. F. Billups, R. W. Sager,** Amer. J. Pharm., 1964, nr. 136, p. 183

Bentonitele au fost studiate, cu rezultate satisfăcătoare, ca agenți de suspensie și excipienți sau componente în baze de unguente hidrofile. Un inconvenient al bentonitelor la prepararea unguentelor hidrofile este că după evaporarea apei formează cruste tari, și sînt nestabile la cald și la conservare. Pentru a îmbunătăți calitățile bentonitelor s-au realizat „bentone" în care cationul anorganic a fost înlocuit printr-un cation de amoniu organic : Na-bentonită + RCl → R-bentonită (bentonă) + NaCl.

Gruparea organică în cazul bentoanelor, care formează geluri și interesează ca bază pentru unguente, conține 12—18 atomi de carbon. Prin această modificare bentonele devin hidrofobe și duc la formarea de emulsii A/O. Bentonele sînt neutre, stabile în limitele de pH de la 4—10, își mențin starea de gel în condițiile obișnuite de conservare, nu sînt toxice la aplicări dermatologice și sînt compatibile cu substanțele active încorporate în unguente, contrar bentonitelor care dau unele reacții.

În cercetări experimentale făcute cu amestecuri de bentonă 6% în ulei de vaselină ca bază grasă sau conținînd și 40% apă ca emulsie A/O comparativ cu bazele obișnuite de unguente, s-a stabilit o superioritate netă a bazelor cu bentonă atît în ceea ce privește proprietățile fizico-chimice cît și în ce privește cedarea substanțelor active și stabilitatea în timp.

N. Stanciu

SOLUȚII DE SORBITOL (U.S.P.) ȘI UMECTANȚI NEIONICI ÎN SISTEME DISPERSE, **M. I. Lynch, R. G. Daoust,** J.A.P.A., 1964, nr. 4, p. 388

Prelucrarea substanțelor active sub formă de suspensii este necesară atunci cînd acestea sînt insolubile; se caută să se mascheze gustul (palmitat de cloramfenicol), să se obțină o acțiune prelungită (insulină, steroizi) sau o stabilitate chimică mai bună (procain-penicilina). Stabilitatea suspensiilor este în funcție de concentrație, diametrul particulelor, vîscozitate, temperatură, proprietățile de flotare, viteza de sedimentare, densitate, creșterea cristalelor pH, sarcini electrice, precum și de agenții de dispersie folosiți. Dintre acești agenți, soluția de sorbitol 70% singură sau în prezență de polisorbitan 80 a fost experimentată cu rezultate bune. Sorbi-

tolul este inferior glicerinei sau propilenglicolului ca solubilizant, dar prin inerţia chimică, prin mărirea vîscozităţii şi gustul lui, poate fi folosit ca agent de suspensie. Sorbitolul şi polisorbitanii favorizează umectarea şi menţinerea în suspensie a particulelor solide, evită flocularea şi cimentarea ca şi creşterea cristalelor şi neutralizează sarcinile electrice ale particulelor, ceea ce contribuie la o stabilitate mai mare. Din cauza inerţiei chimice poate fi asociat la prepararea suspensiilor, cu foarte numeroase substanţe, atît la administrarea internă cît şi la cea externă.

N. Stanciu

ECHIVALENŢI ÎN NaCl ŞI SCĂDEREA PUNCTULUI CRIOSCOPIC AL UNOR SOLUŢII MEDICAMENTOASE (completare), **E. R. Hammarlund** şi colab., J. pharm. Sci, 1965, nr. 54, p. 160

În continuarea unor lucrări începute încă din 1958 în care au fost prezentate date referitoare la echivalentul în clorură de sodiu a 332 de substanţe folosite la prepararea soluţiilor izotonice, autorii mai controlează experimental 78 de substanţe în ceea ce priveşte concentraţiile care corespund izotonicităţii. Metoda folosită este aceea de determinare a punctului crioscopic luînd ca echivalent o soluţie apoasă 0,9% de clorură de sodiu cu punctul crioscopic — 0,52°. Valorile obţinute sînt date tabelar.

N. Stanciu

INTERACŢIUNEA ÎNTRE ESTERI DE ZAHAROZĂ ŞI DE PROPOXIZAHAROZĂ CU UNELE SUBSTANŢE FARMACEUTICE, **S. M. Blaug, D. S. Ebersman**, J. pharm. Sci, 1964, nr. 53, p. 35.

Esterii de acizi graşi cu zaharoză, tensioactivi neionogeni au fost introduşi în farmacie şi cosmetică datorită proprietăţilor lor de emulgatori, lipsei de miros şi gust şi a netoxicităţii lor la aplicarea externă sau orală. Domeniul lor de aplicare şi comportarea lor se apropie de a tween-urilor. Cum esterii pot în general reacţiona cu diferiţi conservanţi, s-a cercetat în ce măsură acesti esteri reacţionează cu acid benzoic şi derivaţi substituiţi de acid benzoic. Ca metodă de control s-a folosit dializa iar determinarea conservanţilor s-a făcut spectrofotometric. S-a putut stabili că acidul benzoic, acidul salicilic, acidul *m* şi *p*-hidroxibenzoic, acidul *o*, *m* şi *p*-aminobenzoic dau complecşi cu esterii de zaharoză experimentaţi. Se discută şi mecanismul interacţiunii ca o posibilitate de fixare a conservanţilor în stratul palisadic al miceliilor de esteri.

N. Stanciu

FORMAREA DE FILME DE CĂTRE EMULGATORI DE TIPUL A/O LA ZONE DE SEPARARE APĂ-ULEI, **K. Münzel, R. Zwicky**, Sci. pharm., (Wien), 1964, nr. 32, p. 111

Pentru realizarea emulsiilor, substanţele tensioactive folosite ca emulgatori trebuie să formeze la zona de separare a celor două faze apă-ulei, filme care înconjură una din faze. Pentru a studia formarea acestor filme si unele proprietăţi ale lor s-au experimentat 13 emulgatori iar ca fază-ulei s-a folosit ulei de măsline şi ulei de parafină. Prin comportarea morfologică şi proprietăţile lor s-au putut stabili 4 tipuri de filme. Tipul de film care se formează cu un anumit emulgator este influenţat de natura chimică a uleiului şi influenţează implicit şi stabilitatea ulterioară a emulsiei.

După tipul de film şi stabilitatea emulsiei emulgatorii experimentaţi ar putea fi separaţi în 4 grupe.

În grupa I alcolul cetilic şi stearilic, colesterolul si monostearatul de dietilenglicol în concentraţii 0,1 M dau emulsii dispersate groscior şi puţin stabile; grupa a II-a monostearina, monostearatul de pentaeritritol şi monostearatul de sorbitan, dau emulsii A/O fin dispersate dar puţin stabile la conservare; iar grupa a III-a esteri de polialcooli cu acid boric dau dispersii fine mai stabile cu ulei de parafină, în grupa a IV-a un polimer Homodan P. T. dă emulsii fine şi stabile cu ulei de măsline dar mai puţin stabile cu ulei de vaselină.

N. Stanciu

EXPERIENŢE CU CAPSULE OPERCULATE, **H. Czetsch-Lindenwald, R. Tawashi**, Pharm. Ind., 1965, nr. 27, p. 146

Capsulele gelatinoase, operculate reprezintă o formă de divizare în doze unitare a medicamentelor, care în ultimul timp se aplică în industrie pe o scară tot mai largă. Această formă pre-

zintă față de comprimate unele avantaje cunoscute. În farmacie folosirea capsulelor operculate întîmpină unele greutăți deoarece umplerea se face manual. Unele date din literatură citează variații în cantitatea de substanță introdusă în capsule de pînă la 25%.

Autorii discută posibilitățile de dozare exactă, care depinde de următorii factori :

— alegerea corectă a mărimii capsulelor ;

— metoda de umplere ;

— materialul care trebuie umplut în capsule.

Mărimea capsulelor respectiv volumul lor este foarte exactă, ele fiind preparate industrial și variază de la 0,13 ml pentru nr. 5 la 1,37 ml pentru nr. 000. Față de acest volum s-ar putea stabili ușor volumul materialului care urmează să fie introdus în capsule și greutatea lui, stabilind volumul de curgere al materialului într-o eprubetă gradată. Totuși proprietățile pulberilor, gradul de pulverizare, mărimea și forma particulelor, umiditatea, influențează proprietățile de curgere și divizarea în capsule. În farmacie divizarea în capsule este recomandabil să se facă prin cîntărire spre a evita variațiile în cantități care ar depăși limitele admise.

N. Stanciu

GALENICA VITAMINELOR VIII. INFLUENȚA HIDROTROPĂ A ACIDULUI ASCORBIC ASUPRA RIBOFLAVINEI, **R. Hüttenrauch,** Pharmazie, 1965, nr. 20, p. 243

Între vitamine pot avea loc diferite reacții care pot influența acțiunea, conservarea sau solubilitatea lor. Dintre vitaminele hidrosolubile, vitamina B_2 are o solubilitate redusă în apă. Autorul a stabilit o interacțiune hidrotropă între acidul ascorbic și riboflavină, prin care se influențează solubilitatea riboflavinei. În soluții de 20% acid ascorbic la pH 2,6 solubilitatea riboflavinei este de 4,5 ori mai mare decît în apă. De precizat că la pH 6,3 respectiv în prezență de ascorbinat de sodiu, solubilitatea este mai scăzută, contrar solubilizării în prezență de nicotinamidă unde solubilizarea este mai avantajoasă la un pH mai crescut.

Solubilizarea și hidrotropia sînt condiționate probabil prin formarea unui complex între cele două vitamine. Creșterea temperaturii favorizează solubilizarea.

N. Stanciu

UNELE RELAȚII ÎNTRE UMIDITATEA GRANULATELOR, PRESIUNEA DE COMPRIMARE ȘI FRIABILITATEA COMPRIMATELOR, **Th. Langauer, K. Steiger-Trippi,** Sci. pharm. (Wien), 1964, nr. 32, p. 162

Printre condițiile de control al calității comprimatelor se prevede și o anumită rezistență mecanică față de sarcini mecanice ca : presiune, cădere, rostogolire, lovire, forfecare, care ar putea apare în manipularea, transportul comprimatelor etc. Această rezistență la frecare sau șlefuire este numită simplu friabilitate. Prin diferite metode de control, rezultatele variază în limite largi. În ultimul timp se folosește pentru controlul friabilității mai ales friabilatorul Roche în care prin rostogolire, alunecare și cădere se realizează condiții destul de asemănătoare celor care survin în practică prin diferite operații de manipulare. Friabilitatea se exprimă prin pierderile în greutate la sută a comprimatelor expuse un timp determinat acțiunii de agitare a aparatului. Friabilitatea comprimatelor este determinată de o serie de factori, excipienți folosiți, modul de granulare, condițiile și presiunea de comprimare. În lucrare se analizează influența pe care o are umiditatea granulelor și a presiunii de comprimare, alături de rezultatele pe care le dă chiar aparatul în funcție de numărul de comprimate supus probei.

Granulatele cu umiditatea scăzută dau o friabilitate minimă la o presiune de comprimare ridicată. La o umiditate a granulatelor mai mare, presiunea se resimte mai puțin, iar friabilitatea este scăzută. La prepararea comprimatelor trebuie să se aleagă o „umiditate critică" stabilită experimental pentru a se obține produse cu friabilitate scăzută.

N. Stanciu

STABILITATEA METICILINEI, **M. A. Schwartz** și colab., J. pharm. Sci, 1965, nr. 54, p. 149

Meticilina, prima penicilină sintetică folosită în medicină, este nestabilă în soluție acidă și absorbită numai în cantitate redusă la administrare orală. Din acest motiv se administrează de obicei intramuscular sau intravenos, sub formă de soluții apoase preparate la nevoie. În lucrarea de față, autorii studiază factorii care influențează stabilitatea penicilinei în soluție. Lucrînd în

prezență de soluții tampon între 1 și 11 și la temperaturi de 25° și 70° stabilim că viteza de descompunere a meticilinei este asemănătoare penicilinei cu excepția nestabilității ei mari în mediu acid asemănătoare penicilinelor acide. Această nestabilitate permite unele prevederi practice de prelucrare unde în mediu acid se poate sconta o degradare rapidă.

N. Stanciu

STUDIUL VITEZEI DE DEGRADARE ANAEROBĂ A ACIDULUI ASCORBIC. II. VITEZA DE FORMARE A BIOXIDULUI DE CARBON, **Finholt P.** și colab., J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 124

S-a studiat viteza de formare a bioxidului de carbon în soluții apoase de acid ascorbic în lipsa oxigenului la valori de pH între 0,38 și 11,38. În mediu acid viteza de formare a bioxidului de carbon este relativ rapidă prin lactonizarea grupării carboxil formîndu-se bioxid de carbon în raport de mol la mol, alături de o descompunere mai lentă. În mediu alcalin la un pH mai mare de 10, viteza de formare a bioxidului de carbon este mai înceată decît viteza de descompunere a acidului ascorbic. O explicație a acestui proces ar fi că în mediu alcalin acidul ascorbic se descompune prin două reacții paralele, una care conduce la formarea de bioxid de carbon iar cealaltă la alți produși de descompunere.

N. Stanciu

CONSIDERAȚII ASUPRA VALORII H.L.B., **F. Neuwald,** Sci. pharm., (Wien), 1964, nr. 32, p. 142

Noțiunea H.L.B. (hydrophile-lipophile-balance) prin care se definește un echilibru (balanță) hidrofil-lipofil a grupărilor hidrofile sau polare și lipofile sau nepolare din molecula emulgatorilor, a fost stabilită experimental și pe bază de calcule de către Griffin, pentru un anumit grup de emulgatori și anume pentru emulgatori neionogeni. Simplitatea acestei caracterizări a emulgatorilor a dus la unele interpretări greșite. Trebuie accentuat că această caracterizare nu se poate stabili prin calcul pentru emulgatorii ionogeni, și nu se poate aplica pentru substanțe care conțin numai grupări hidrofile sau lipofile. Autorul exemplifică prin calcul și experimental, variațiile care apar în H.L.B. la amestecuri de emulgatori arătînd că valorile H.L.B. sînt delimitate numai pentru anumite grupe de emulgatori și nu se pot generaliza.

N. Stanciu

METODA PENTRU PREPARAREA PICĂTURILOR OFTALMICE ÎN FARMACIE, **H. Schwareer, U. Löscher,** Pharmazie (Praxis), 1965, nr. 20, p. 14

Realizarea în condiții optime a soluțiilor oftalmice, care să corespundă condițiilor de sterilitate și claritate impun respectarea unui procedeu de lucru, pe care autorii îl descriu amănunțit.

Pentru economie de timp, recipientele și aparatura necesară prelucrării se sterilizează din timp pentru un necesar de o săptămînă. Dizolvanții necesari la prepararea soluțiilor, ca soluții de clorură de sodiu izotonice, soluții de acid boric și soluții tampon, se prepară în cantități mai mari, se sterilizează și se păstrează în flacoane cu deschiderea pentru scurgere protejată. Soluțiile oftalmice după preparare se filtrează steril.

Pe un număr de soluții oftalmice preparate în condițiile de lucru din farmacie, cu și fără adăugare de consevanți, s-a putut stabili că se pot obține soluții sterile.

N. Stanciu

COLORAREA DRAJEURILOR CU COLORANȚI CAROTINOIDICI, **H. Kläui, K. Münzel,** Pharm. Acta Helv., 1965, nr. 40, p. 153

În lucrare se discută în primul rînd rațiunea pentru care trebuie uneori să se recurgă la colorarea preparatelor farmaceutice și chiar alimentare, natura coloranților folosiți naturali și de sinteză, avantajele unor produse de semisinteză din grupul carotinoidelor care pot fi lipo- sau hidrosolubile. Au fost folosite soluții coloidale de carotinoide pentru colorarea drajeurilor. Acești coloranți asemănători pigmenților au o mare putere de acoperire și în funcție de concentrații, se obțin drajeuri galbene pînă la roșu închis.

Pentru a stabili rezistența mecanică a învelișurilor de diferite straturi s-a controlat rezistența în friabilatorul Roche și rezistența la lovire în Dynstat. În primul caz nu se observă diferențe în

funcție de numărul de straturi de sirop aplicate pe drajeu ; în cazul rezistenței la lovire, valorile sînt foarte diferite. Colorarea drajeurilor cu carotinoide este economică, colorația este stabilă și absolut inertă din punct de vedere terapeutic.

N. Stanciu

DEZAGREGAREA COMPRIMATELOR ȘI ACȚIUNEA FIZIOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR. **A. B. Morrison, J. A. Campbell,** J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 1

Acțiunea clinică a comprimatelor sau a altor forme depinde de cel puțin doi factori : cantitatea de substanță activă și absorbția ei în organism.

În cazul comprimatelor este necesar să se stabilească viteza de dezagregare a comprimatelor și acțiunea fiziologică a substanțelor active, ca și viteza de dizolvare a acestora. Pentru dezagregarea comprimatelor există teste „*in vitro*" și „*in vivo*". Pînă în prezent, deși s-au făcut numeroase cercetări nu s-a găsit încă o relație corectă între aceste teste. Numeroși factori fac ca *in vivo* atît dezagregarea comprimatelor cît și dizolvarea substanțelor active și absorbția lor în organism să varieze. Pentru cazuri concrete este necesar să se facă determinări *in vivo*.

N. Stanciu

GELURI DE SOLVENT ORGANIC CA AGENȚI DE GRANULARE ȘI AGLUTINARE PENTRU TABLETELE CU MEDICAMENTE HIDROLABILE. **N. H. Franke, W. F. Head jr., S. Kadamby,** Amer. J. Pharm., 1964, vol. 136, nr. 5, p. 206—215

Pentru a remedia inconvenientul pe care îl au unele medicamente de a se descompune în prezența apei, se preconizează, în general, ca agenți de granulare ca și de aglutinare un compus neapos.

Autorii în lucrarea lor au folosit geluri ale diferitelor bentone (18 C, 27 și 38), cu o concentrație de la 2 la 24%, obținute cu solvenți organici variați. Au fost alese geluri care aveau o consistență de miere la concentrația minimă de bentonă. Ca solvenți de gelifiere a bentonelor au fost folosiți metiletilcetona (butanona), benzenul și cloroformul, care au dat rezultate bune.

Granularea poate fi făcută prin adăugarea gelului în solventul organic la amestecul de pulberi sau bentonele uscate și amestecate cu pulberile respective sînt umectate cu solvent pentru gelifiere. Cele mai bune rezultate au fost obținute cu 6% bentone 18 C și 38 și cu 8% bentonă 27.

În studiile efectuate au fost folosite tablete conținînd ca substanțe active aspirina, penicilina G și dicloramina T (tablete separate pentru fiecare substanță în parte), mai cu seamă că acestea sînt ușor descompuse de umiditate. Comportarea lor s-a făcut față de tablete preparate prin granulare umedă cu glucoză lichidă.

Au fost făcute o serie de determinări cu privire la consistența lor, timpul de dezintegrare și dozarea ingredientului activ.

Din rezultatele experimentale obținute s-a constatat că procedeul cu bentonă este o metodă bună pentru granularea directă și evită descompunerea hidrolitică inițială a materialelor hidrolabile. În cazul tabletelor cu aspirină, granularea umedă a dat rezultate mai bune decît bentonele.

Avantajul folosirii bentonelor constă în faptul că granularea se face într-un timp scurt ; trebuie însă luate măsuri de protecția muncii, deoarece unii dintre solvenți, în afară de toxicitatea lor, sînt și inflamabili.

I. Popa

BAZE DE UNGUENTE ȘI CREME PENTRU COLISTIN. **E. G. Beveridge,** Pharm. J., aprilie 1965, vol. 319—320, 3

Studiul se referă la capacitatea colistinmetansulfonatului de a difuza din diferite unguente și creme și în care scop s-au efectuat 18 preparate cu un conținut de 0,05% antibiotic. Controlul difuziunii medicamentului s-a făcut pe plăci cu agar însămînțate cu *Bordetella bronchiseptica*. În general, colistinul difuzează ușor din emulsii de tipul O/A și A/O și baze emulsionabile și hidrofilice de tipul O/A. *Unguentum paraffini*, după Farmacopeea britanică, parafina moale și *tween 80* și lanolina hidratată eliberează slab antibioticul. Cremele uleioase nu-și pierd activitatea în timp, iar cele cu polietilenglicoli și derivații lor își mențin activitatea lor atît la temperatura camerei, cît și la răcitor. Tensioactivii neionici tind să potențeze activitatea colistinului (antibiotic polipeptidic ca și a polimixinului B.

I. Popa

DESCOMPUNEREA COLIRELOR CU SULFACETAMIDĂ SODICĂ, **P. A. Clarke,** Pharm. J., 17 aprilie 1965, vol. 194, nr. 5 294

Soluțiile de sulfacetamidă sodică nu sînt stabile în timp și se formează compuși care le comunică o colorație galbenă-brună. Descompunerea are loc mai repede în sticle incolore decît în sticle brune; de asemenea, în afară de lumină, are influență și oxidarea prin aerul atmosferic. Prin încălzirea soluțiilor cu sulfacetamidă, se formează, prin hidroliză, sulfanilamida. Descompunerea acestor soluții are loc și prin hidroliză și prin oxidare. Sulfanilamida ulterior poate fi oxidată la azomenzen-4,4'-disulfonamidă și (sau) azoxibenzen-4,4'-disulfonamidă. Această transformare poate avea loc și direct de la sulfacetamidă.

Autorul, folosind soluții 10% de sulfacetamidă sodică și păstrată la lumina zilei, dovedește că hidroliza are loc înainte dę apariția oricăror compuși colorați. În acest scop folosește cromatografia descendentă, operînd cu sistemul de solvenți butanol-acid acetic-apă și hîrtie Whatman nr. 1. Developarea cromatogramelor s-a făcut cu reactivul Ehrlich (clorura de diazoniu a acidului sulfanilic, proaspăt preparată și la rece). Valoarea Rf pentru sulfacetamidă este de 0,81 și pentru sulfanilamidă de 0,59. Pentru punerea în evidență a compușilor, azo-cromatograma a fost ținută în atmosferă cu vapori de iod (apar spoturi brune); valoarea Rf pentru azobenzen-4,4'-disulfonamidă este 0,17 și de 0,90 pentru azoxibenzen-4,4'-disulfonamidă. Aceste valori au fost în concordanță cu cele ale probelor martor.

În concluzie, autorul arată că fenomenul de hidroliză precedă pe cel de oxidare și că a reușit să pună în evidență produșii de descompunere din colirele cu sulfacetamidă sodică.

I. Popa

CERCETĂRI COMPARATIVE *IN VITRO* ȘI *IN VIVO* DE CEDARE A SALICILAȚILOR DIN BAZE GRASE DE SUPOZITOARE, **F. Neuwald, F. Kunze,** I. Arzneim. Forsch., 1964, nr. 14, p. 1 029—1 037 (3 fig., 10 tab., 27 ref.). II. Arzneim. Forsch., 1964, nr. 14, p. 1 162—1 167 (1 fig., 6 tab., 6 ref. bibl.)

I. Pînă în prezent s-au făcut numeroase cercetări *in vitro* pentru a stabili cedarea substanțelor active din supozitoare, în scopul de a se obține date comparative cu resorbția în organism. Cercetări paralele *in vitro* și *in vivo* s-au făcut mai puține. Cercetările pe animal s-au dovedit neconcludente.

Metodele de control *in vitro* ar putea fi împărțite în 3 grupe:

— introducerea supozitorului într-o cantitate anumită de apă încălzită la 36° și determinarea substanței dizolvate în apă la anumite intervale de timp;

— difuzarea substanței active din supozitorul topit într-un gel de agar;

— difuzarea substanței active din supozitorul topit printr-o membrană semipermeabilă într-un lichid în care se dozează.

În metodele de control *in vivo*, resorbția substanței active se urmărește prin:

— determinarea substanței resorbite în sînge sau în organe;

— excreția substanței resorbite;

— acțiunea provocată de substanța activă;

— partea de substanță activă neresorbită, care se mai află în rect.

Scopul acestei lucrări este de a face un studiu comparativ al cedării substanțelor din supozitoare preparate cu excipienți grași în experimentări de laborator și pe om. Ca substanță activă s-a ales acid acetil salicilic, acetilsalicilatul de calciu și salicilatul de calciu; ca masă pentru supozitoare, untul de cacao și grăsimile neutre Witepsol cu diferite puncte de topire. Ca metodă experimentală *in vitro* s-a ales aceea de difuziune. În aceste încercări s-a stabilit că cedarea substanței active este influențată de solubilitatea ei în apă. Prezența de emulgatori întîrzie cedarea. Cedarea substanței este în funcție și de concentrația în care se află în supozitor, însă peste o anumită concentrație cantitatea cedată nu crește proporțional.

II. În încercările *in vivo* rezultă că un factor important în cedarea substanței active este comportarea supozitorului la topire. Din excipienți cu punctul de topire sub 36°, resorbția este bună. Prezența unor emulgatori nu influențează resorbția. Solubilitatea substanțelor nu este hotărîtoare în resorbție. Acetilsalicilatul de calciu solubil nu se resoarbe mai repede decît acidul acetilsalicilic, pe cînd salicilatul de sodiu se resoarbe inițial mai repede decît ambele substanțe. Concentrația finală de substanță resorbită în timp este însă egală la toate 3 substanțele

(după 4 ore). Comparativ cu rezultatele obținute *in vitro* rezultă că acestea nu dau indicații corecte de resorbție în organism. Problema resorbției unui medicament nu pote fi lămurită decît în cercetări pe om. Solubilitatea substanței în apă are un rol important în experimentarea *in vitro*. În experimentarea pe om, deși solubilitatea are importanță, un factor hotărîtor este natura chimică a substanței și substanțe cu aceeași solubilitate în apă pot fi resorbite diferit. Pe de altă parte, substanțe greu solubile pot fi resorbite ușor de organism din excipienți grași. Compoziția excipientului este mai importantă în încercările *in vitro* decît în încercările pe om. Prezența unor emulgatori duce la rezultate mai scăzute *in vitro* și sînt fără importanță pe om. Punctul de topire de asemenea duce la rezultate diferite. Dacă el este mai mare de 36° *in vitro*, cedarea este încetinită, dar în încercări pe om, resorbția este minimă sau chiar nu are loc.

Ca o concluzie a lucrărilor rezultă că problema resorbției nu poate fi rezolvată decît în experiențe *in vivo*.

N. Stanciu

STABILIZAREA SOLUȚIILOR DE CLORHIDRAT DE PROCAINĂ CU AJUTORUL ACIDULUI P-AMINOBENZOIC ȘI BIOXIDULUI DE CARBON, Il Farmaco (Ed. Pr.), 1964, nr. 19, p. 567

Cercetările în legătură cu comportarea la sterilizare a soluțiilor de procaină, a produselor de descompunere care apar la încălzire, ca și a posibilităților de stabilizare, nu sînt încă definitive și unele date din literatură prezintă contradicții. Totuși, unele rezultate experimentale sînt concludente în ceea ce privește prepararea soluțiilor și a posibilităților de sterilizare. Astfel se știe că încălzirea la 120°, un timp scurt, antrenează modificări mai scăzute decît încălzirea la 100°, timp mai îndelungat. Soluțiile cu un pH de 4,5 sînt mai stabile la încălzire decît la pH 6,0 ; în lipsă de oxigen și lumină, modificările sînt mai reduse ; în prezență de glucoză se obține un glicozid lipsit de activitate farmacologică ; la fel se obține un produs inactiv în prezență de metabisulfit.

Pornind de la considerentul că descompunerea procainei duce la formare de acid p-aminobenzoic (pînă la o stare de echilibru), autorii cercetează dacă prezența acestui acid în soluție nu poate rotrograda sau inhiba descompunerea ; în același timp, dacă prezența bioxidului de carbon ar putea evita procesele de oxidare datorite oxigenului din apă sau atmosferă.

Experiențele s-au făcut comparativ pe soluții de procaină 1%, soluții saturate cu bioxid de carbon, soluții care conțineau 0,5% acid p-aminobenzoic și aceleași soluții saturate cu bioxid de carbon. În scopul unui studiu de cinetică, soluțiile tamponate la pH 4 s-au încălzit timp de 500 de ore la 40, 62, 74 și 83°, luînd din timp în timp probe pentru a determina descompunerile care intervin.

Din rezultatele obținute rezultă că acidul p-aminobenzoic are o acțiune stabilizantă asupra descompunerii procainei : în condițiile experimentale aceeași stabilizare este dată și de bioxid de carbon. Modificările sînt însă reduse și mai mult dacă se lucrează în același timp în prezența de acid p-aminobenzoic și bioxid de carbon.

N. Stanciu

PREPARAREA SOLUȚIILOR INJECTABILE DE CLORHIDRAT DE PAPAVERINĂ 2%, **F. A. Konev, I. N. Kurcenko,** Med. Promîșlennosti, 1963, nr. 12, p. 42

Clorhidratul de papaverină în soluții apoase, sub influența luminii, a oxigenului sau a urmelor de metale grele se poate descompune ducînd la produse de oxidare inactive, ca papaverinol și papaveraldină. Pentru stabilizarea soluțiilor s-a propus adăugarea de metabisulfit de sodiu sau de acid ascorbic.

În scopul realizării unui proces tehnologic industrial de înfiolare a soluțiilor injectabile de papaverină, autorii controlează comparativ soluții de papaverină ca atare, înfiolate sub aer, soluții preparate în prezență de metabisulfit de sodiu la pH 3,6, de acid ascorbic la pH 3,1 și înfiolate sub bioxid de carbon la pH 3,6.

Soluțiile au fost păstrate 2 ani la temperatura normală (ferite de lumină), după care s-a verificat comparativ modificarea culorii și a pH-ului, conținutul în papaverină și prezența produselor de descompunere.

Soluțiile, în afară de cele înfiolate sub bioxid de carbon s-au colorat chiar

după 3—6 luni de conservare, acidul ascorbic (0,1%), ca și metabisulfitul de sodiu (0,1%) neevitînd colorațiile.

Prin cromatografie s-a putut stabili că în soluțiile înfiolate sub aer apar după 2 ani produse de descompunere, pe cînd în soluțiile înfiolate sub bioxid de carbon, soluțiile au rămas incolore, nu s-a observat o modificare de pH și nici apariția produselor de descompunere.

Pe baza acestor rezultate autorii au stabilit procesul tehnologic de preparare a soluțiilor injectabile de clorhidrat de papaverină în care să realizeze o concentrație de 95% de bioxid de carbon în fiolă, deasupra soluției. Sterilizarea recomandată este de 30 de minute la 100°.

N. Stanciu

STUDIUL INFLUENȚEI BIOXIDULUI DE CARBON ȘI A ACIDULUI ETILENDIAMINTETRAACETIC ASUPRA STABILITĂȚII SOLUȚIILOR DE NOVOCAINĂ, **Z. Parafinska,** Acta Poloniae Pharm., 1963, nr. 5, p. 395

Pentru stabilizarea soluțiilor injectabile de novocaină a fost propusă acidularea soluțiilor la un pH 3,5—4,5, în scopul retrogradării hidrolizei esterului, folosirea de sulfit de sodiu ca antioxidant, înfiolarea sub un gaz inert, filtrarea și prelucrarea aseptică, precum și stabilizarea în prezență de acid etilendiamintetraacetic (EDTA) ca sare sodică.

În această lucrare, autorul cercetează îndeosebi influența stabilizării soluțiilor de novocaină cu EDTA-Na_2 ca atare sau în prezență și de bioxid de carbon, sub care se infiolează soluțiile.

Principial, pentru a stabili comparativ stabilizarea, s-au preparat soluții de novocaină 2% aduse cu acid clorhidric la un pH de aproximativ 4,6—4,7, aceleași soluții în prezență de EDTA-Na_2, soluții înfiolate sub bioxid de carbon și soluții în prezență de EDTA-Na_2 înfiolate sub bioxid de carbon. Soluțiile au fost controlate în ceea ce privește colorarea, modificarea pH-ului și scăderea conținutului în novocaină, după o păstrare de 9 luni la 20 și 40° sau de 3 luni la 60°. S-au făcut și probe de îmbătrînire accelerată prin încălzirea soluțiilor 6 ore la 100° sau de expunere la radiații ultraviolete timp de 6 ore.

Rezultatele experimentale obținute arată că în toate cazurile, soluțiile prezintă o modificare de pH foarte redusă fără importanță asupra stabilității. Modificarea maximă a pH-ului a fost de la 4,62 la 4,87, la o conservare de 3 luni la 60°.

Culoarea soluțiilor la păstrarea la 20°, timp de 9 luni, nu se modifică; la păstrarea la 40°, culoarea soluțiilor înfiolate sub aer sau în prezență de EDTA-Na_2 se accentuează, pe cînd a celor sub bioxid de carbon singur sau în prezență de EDTA-Na_2 este neschimbată. La 60°, după 3 luni, natural, toate soluțiile se colorează.

Conținutul în novocaină al soluțiilor înfiolate sub aer păstrate 9 luni la 20° scade cu 2%, iar la 40° cu 8%; în prezență de EDTA-Na_2 cu 1,7%, respectiv 7%; sub bioxid de carbon sau sub bioxid de carbon în prezența de EDTA-Na_2, scăderea este de 5%, după o păstrare de 9 luni la 40°.

Concluziile autorului sînt că o stabilizare bună a soluțiilor de novocaină se obține dacă se face înfiolarea sub bioxid de carbon, iar prezența de EDTA-Na_2 în concentrații de 0,005%, evită colorarea, fără a contribui singur la stabilizare.

N. Stanciu

INFLUENȚA RAPORTULUI ULEI/APĂ ÎN DISPERSII DE PARAFINĂ LICHIDĂ ȘI APĂ ASUPRA ACTIVITĂȚII DIFERITELOR BACTERICIDE FAȚĂ DE *ESCHERICHIA COLI*, **H. S. Bean, S. M. Heman-Ackah,** J. Pharm. Pharmacol., 1964, nr. 16, p. 58

Sistemele de emulsii cosmetice și farmaceutice pot suferi alterări microbiene în timpul folosirii sau conservării lor. Pentru o evita aceste alterări în preparate se încorporează obișnuit conservanți chimici. Concentrația activă necesară de conservant se stabilește de obicei empiric.

Acțiunea conservanților în sisteme ulei/apă este în funcție de coeficientul de partiție a conservantului între cele două faze. Pentru fenolii dispersați în sisteme ulei/apă s-a stabilit că activitatea lor este în funcție de concentrația lor în faza apoasă. Cînd coeficientul de partiție a fenolului este mai mare decât 1, o proporție mai mare de ulei duce la o concentrație mai mare de fenol în ambele faze și, din contra, cînd coeficientul de partiție este mai

mic decît 1 intervine o descreștere în ambele faze.

Pentru a controla acțiunea bacteriostaticelor în sisteme ulei/apă s-au făcut amestecuri prin agitare mecanică de ulei și apă la temperaturi diferite în prezență de bactericizi în concentrații cunoscute. Experiențele s-au executat între 5 și 45°, agitarea făcîndu-se 24 de ore, la intervale regulate. Nu s-au folosit emulgatori, întrucît prezența lor interacționează fie cu conservantul, fie prin crearea unor noi parametri mai greu de urmărit. Ca substanțe bactericide s-a folosit fenol 0,5%, clorcrezol 0,075% și acetilfenilmercuric 0,002%. După separarea fazelor în soluție apoasă s-a stabilit spectrofotometric conținutul în conservant, față de care s-a stabilit coeficientul de partiție și acțiunea bactericidă pe culturi de *Escherichia coli.*

Coeficientul de partiție este în funcție de temperatură ; el crește pentru fenol și clorcrezol, pe cînd pentru acetatul fenil mercuric scade. În același timp, coeficientul volum-fază pentru fenol și clorcrezol scade o dată cu temperatura, pe cînd pentru acetatul fenil mercuric crește.

Aceste rezultate permit calcularea concentrației optime de conservant necesar să se adauge în amestec, stabilind concentrația care se află în apă și care deci este activă asupra microorganismelor, în funcție de raportul ulei/apă și de coeficientul de partiție pentru conservantul respectiv.

N. Stanciu

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Page

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, V. Coroianu, V. Mangiulea, P. Bărbuneanu, D. Monciu — **Contribution à l'étude de certaines substances de contraste hydrosolubles visqueuses, pour bronchographies** 449

N. Ioanid, L. Armăşesco, M. Bem — **Contribution au dosage complexométrique du luminal** 459

P. Ionescu-Stoian, Viorica Florea, O. Bojor — **Test phytobiologique de nocivité de certaines impuretés contenues dans les médicaments. Note I. Recherches préliminaires pour la mise en évidence des impuretés contenues dans la streptomycine** 465

Lia Sommer, Nadejdea Pîslăraşu, S. Popesco, C. Burlibaşa — **L'action du chamazulène de l'absinthe dans les affections de nature inflammatoire du paradentium et dans les complications postopératoires** 471

H. Rothbächer — **Le cinéol et le limonène, composants de l'huile de menthe roumaine** 475

Elena Ioachimesco, R. Zitti, Elisabeta Covalschi — **Contribution à l'étude de la méthodologie de contrôle des thés médicinaux. Note II** 481

TECHNIQUE ET RATIONALISATION DU TRAVAIL

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Georgeta Luputiu — **Recherches sur la toxicité du DNOC, expérimenté sur des têtards et des rats blancs** 485

V. Nichiforesco, Maria Marinesco, Georgeta Marinesco, Nina Nistorică — **L'emploi des tweens dans l'exécution des ordonnances** 491

V. Popovici, Maria Cristeţiu — **Correction du goût de certaines prescriptions magistrales liquides** 495

DOCUMENTATION TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

COMPTES RENDUS

INHALT

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALUNTERSUCHUNGEN

Seite

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, V. Coroianu, V. Mangiulea, P. Bărbuneanu, D. Monciu — **Zu einigen dickflüssigen, wasserlöslichen Kontraststoffen für die Bronchographie** 449

N. Ioanid, L. Armăşescu, M. Bem — **Zur komplexometrischen Luminalbestimmung** . 459

P. Ionescu-Stoian, Viorica Florea, C. Bojor — **Ein phytobiologisches Testverfahren zur Bestimmung der Schädlichkeit von Verunreinigungen in Arzneimitteln. 1. Mitteilung. Vorbereitende Untersuchungen zur Testung von Verunreinigungen in Streptomycin** 465

Lia Sommer, Nadejdea Pîslăraşu, S. Popescu, C. Burlibaşa — **Die Wirkung von Chamazulen aus *H. absinthii* bei entzündlichen Erkrankungen des Parodontiums und bei postoperativen Komplikationen** 471

H. Rothbächer — **Cyneol und Limonen — Bestandteile des rumänischen Oleum menthae** 475

Elena Ioachimescu, R. Zitti, Elisabeta Covalschi — **Zur Methodologie der Kontrolle von Medizinaltees. 2. Mitteilung** 481

TECHNIK UND ARBEITSRATIONALISIERUNG

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Georgeta Luputiu — **Untersuchungen zur Giftigkeit von DNOC mittels Versuchen an Kaulquappen und weissen Ratten** 485

V. Nichiforescu, Maria Marinescu, Georgeta Marinescu, Nina Nistorică — **Benützung von Tweens zur Lösung gewisser Rezepturfragen** 491

V. Popovici, Maria Cristeţiu — **Verbesserung des Geschmacks von flüssigen Magistralverschreibungen** 495

PHARMAZEUTISCH-TECHNISCHE DOKUMENTATION

REFERATE

CONTENTS

ORIGINAL CONTRIBUTIONS. EXPERIMENTAL STUDIES

Page

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, V. Coroianu, V. Mangiulea, P. Bărbuneanu, D. Monciu — **Contributions to the study of viscous hydrosoluble contrast preparations for bronchography** 449

N. Ioanid, L. Armăşescu, M. Bem — **Contributions to the complexometric method for estimation of veronal** 459

P. Ionescu-Stoian, Viorica Florea, O. Bojor — **Phytobiological method for testing the noxiousness of impurities in streptomycine** 465

Lia Sommer, Nadejdea Pîslăraşu, S. Popescu, C. Burlibaşa — **Action of camazulene in inflammatory troubles of paradontium and in complications after surgery** . 471

H. Rothbächer — **Cineol and limonen, components of the Rumanian peppermint oil** . . . . , 475

Elena Ioachimescu, R. Zitti, Elisabeta Covalschi — **Contributions to the study of the methods employed in the control of medicinal tea. Note II** 481

TECHNIQUE. WORK RATIONALISATION

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Georgeta Luputiu — **Studies on the toxicity of DNOC administered experimentally in tadpoles and white rats** . . . 485

V. Nichiforescu, Maria Marinescu, Georgeta Marinescu, Nina Nistorică — **The use of tweens for solving some problems of pharmaceutical preparations** . . . 491

V. Popovici, Maria Cristeţiu — **Correction of the taste of some liquid magistral prescriptions** 495

DOCUMENTATION. PHARMACEUTICAL TECHNIQUE

REPORTS

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стр.

К. Анастасату, А. Опари, Д. Бурня, В. Корояну, В. Манджуля, П. Бэрбуняну, Д. Моанчу — *К вопросу о водорастворимых вязких контрастных препаратах, применяемых для бронхографии* 449

Н. И. Иоанид, Л. Армэшеску, М. Бем — *К вопросу о комплексометрическом определении люминала* 459

П. Иинеску-Стоян, Виорика Флоря, О. Божор — *Фитобиологический метод тестирования вредности некоторых примесей, содержащихся в медикаментах. Сообщение I. Предварительные исследования в связи с тестированием примесей, содержащихся в стрептомицине* 465

Лиа Зоммер, Надежда Пыслэрашу, С. Попеску, К. Бурлибаша — *Действие содержащегося в полыни камазулена при воспалительных заболеваниях пародонта и при послеоперационных осложнениях* 471

Г. Ротбахер — *Цинеол и лимоненол — компоненты румынского мятного масла* 475

Елена Иоакимеску, Р. Зитти, Елизабета Ковальски — *К вопросу методики контроля медицинских чаев. Сообщение II* 481

ТЕХНИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

В. Галя, Мария Аришеан, М. Преда, Джорджета Лупуциу—*Исследования по вопросу токсичности* DNOC: *опыты на головастиках и белых крысах* . . 485

В. Никифореску, Мария Маринеску, Джорджета Маринеску, Нина Ниcторика— — *Применение* tween-*ов для разрешения некоторых вопросов рецептуры* 491

В. Попович, Мария Кристециу — *Корригирование вкуса некоторых лекарственных микстур, приготовленных по классическим рецептам* 495

ТЕХНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

РЕФЕРАТЫ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1963

1965 DEC 2 2

FARMACIA Nr. 8/1965

SUMAR

Pag.

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, V. Coroianu, V. Mangiulea, P. Bărbuneanu, D. Monciu — **Contribuţii la studiul unor preparate de contrast hidrosolubile vîscoase, pentru bronhografie** 449

N. Ioanid, L. Armăşescu, M. Bem — **Contribuţii la dozarea complexometrică a luminalului** 459

P. Ionescu-Stoian, Viorica Florea, O. Bojor — **Metodă fitobiologică de testare a nocivităţii unor impurităţi din medicamente. Nota I. Cercetări preliminare pentru testarea impurităţilor din streptomicină** . . 465

Lia Sommer, Nadejdea Pîslăraşu, S. Popescu, C. Burlibaşa — **Acţiunea camazulenei din pelin în afecţiuni de natură inflamatoare ale parodonţiului şi în complicaţiile postoperatorii** 471

H. Rothbächer — **Cineolul şi limonenul, componenţi ai uleiului de mentă românesc** 475

Elena Ioachimescu, R. Zitti, Elisabeta Covalschi — **Contribuţii la studiul metodologiei de control a ceaiurilor medicinale. Nota a II-a** . . . 481

TEHNICĂ ŞI RAŢIONALIZAREA MUNCII

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Georgeta Luputiu — **Cercetări asupra toxicităţii DNOC, experimentat pe mormoloci de broască şi şobolani albi** 485

V. Nichiforescu, Maria Marinescu, Georgeta Marinescu, Nina Nistorică — **Folosirea tween-urilor pentru rezolvarea unor probleme de receptură** . 491

V. Popovici, Maria Cristeţiu — **Corectarea gustului unor prescripţii magistrale lichide** 495

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ
REFERATE

I. P. „Informaţia" c. 2932

41 500

Lei 6

2159

R REFERALVA

Farmacia

XII. 17.

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil :	prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct :	farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție :	farm. V. STĂNESCU
	farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FÎRȘI-ROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

9

Septembrie 1965

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA
str. Progresului 8—10, raion 16 Februarie
telefon : 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenția cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăților de Științe Medicale publică un număr de 20 reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecție a revistelor care vă interesează, abonați-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	Titlul revistei	Nr. de apariții anuale	Costul unui abonament anual
1	Chirurgia	12	120
2	Dermato-Venerologia	6	60
3	Farmacia	12	72
4	Fiziologia normală și patologică	6	72
5	Ftiziologia	6	60
6	Igiena	12	96
7	Medicina internă	12	108
8	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9	Morfologia normală și patologică	6	72
10	Munca sanitară	12	36
11	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12	Obstetrica și Ginecologia	6	60
13	Oftalmologia	4	40
14	Oncologia și Radiologia	6	72
15	Oto-Rino-Laringologia	4	40
16	Pediatria	6	48
17	Revista sanitară militară	6	48
18	Spitalul	4	32
19	Stomatologia	6	60
20	Viața medicală	24	144

Nu se mai fac abonamente prin factorii poștali, iar publicațiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioșcuri de difuzarea presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1966 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat și integral costul lor.

Abonamentele se primesc la subfilialele și filialele U.S.S.M. între 15 septembrie — 15 noiembrie 1965.

Instituțiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o depun la subfilialele sau filialele U.S.S.M., în aceeași perioadă, cu obligația de a achita costul acestora în trim. I—1966, indicînd în comandă contul de virament al instituției respective.

EDITURA MEDICALĂ

[library stamp]

F A R M A C I A

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIII Nr. 9 SEPTEMBRIE 1965

Studii asupra unor noi forme galenice pentru copii (I). Sirop polivitaminat

V. CIOCANELEA, AURELIA RUB-SAIDAC, ADRIANA POPOVICI, OTILIA BUGNARIU, VIORICA FILIPAȘ

Lucrare efectuată la Catedra de farmacie galenică, I.M.F., Cluj

În ultimul timp există tot mai mult preocuparea de a se elabora forme farmaceutice special destinate copiilor, care, pe lîngă un dozaj corespunzător, în funcție de medicament și vîrstă, trebuie să se prezinte sub o formă agreabilă care să mascheze, pe cît posibil, gustul neplăcut și aspectul de medicament.

Acest fapt ne-a determinat să luăm în studiu această problemă, cu scopul de a elabora o serie de noi forme galenice, cu substanțe medicamentoase specifice terapeuticii infantile[1]: vitamine, săruri de calciu, cloramfenicol etc.

În ceea ce privește administrarea vitaminelor la copii, mai ales la cei mici (între 0 și 3 ani), se preferă forme plăcute la gust, ușor de administrat.

Față de comprimate, drajeuri, un sirop polivitaminat ușurează administrarea, dar în același timp, forma lichidă obligă să se țină seama de interacțiunea dintre componentele asociate, în vederea asigurării stabilității preparatului.

Obiectivele principale ale acestei lucrări sînt:

1. elaborarea unui excipient adecvat pentru vitaminele A, D_2, B_1, C, care să asigure o cît mai bună conservare a vitaminelor și un gust cît mai plăcut;

---

[1] Circulara M.S.P.S. nr. 515/2.II.1963 interzice eliberarea medicamentelor pentru copii între 0 și 3 ani sub formă de comprimate, drajeuri, granulate.

2. studiul condițiilor de conservare a preparatului.

În literatura de specialitate sînt semnalate numeroase preparate lichide cu vitamină A, D_2, B_1, C etc., precum și studii legate de stabilitatea și resorbția vitaminelor, în funcție de excipienți și tehnica de preparare (3, 17, 27, 28, 34, 35). Datorită scăderii în concentrație a unor vitamine, în timpul stocării, Murray, Pelletier și Campbell (29) semnalează necesitatea unei supradozări cu 10—15% a acestora, astfel încît în momentul expirării termenului care limitează valabilitatea să existe o concordanță între conținutul real și cel înscris pe etichetă. Această recomandare trebuie luată în considerație cu atît mai mult, cu cît autorii constată, în studiul lor, scăderi variabile în conținutul de vitamine, dependente de felul cum este manipulat și păstrat preparatul în timpul administrării.

Numeroasele preparate lichide cu vitamine semnalate de literatură se diferențiază între ele prin excipienți. Această gamă variată de excipienți este generată tocmai de dificultatea asocierii acestui grup de vitamine, cu proprietăți fizico-chimice diferite, care impun, totodată, și condiții diferite în vederea menținerii stabilității lor.

Asocierea vitaminei A într-un preparat complex constituie una dintre problemele cele mai dificile. În literatură, asupra vitaminei A există păreri contradictorii : Werner și Schmalfuss înregistrează scăderi în concentrația vitaminei A, în prezența aerului, pînă la 90%. Griffiths, dimpotrivă, semnalează că nu a înregistrat scăderi ale conținutului în vitamina A, nici în condițiile preparării unei emulsii, nici în amestec cu aerul introdus prin omogenizare ; Lindholn semnalează că nu a putut constata scăderi ale conținutului în vitamina A în timpul preparării emulsiei, astfel încît prepararea în atmosferă de bioxid de carbon s-a dovedit inutilă. Important este, însă, ca în timpul conservării preparatele să fie protejate în atmosferă de gaz inert. Se semnalează faptul că, chiar în flacoane care nu au fost perfect pline, conservarea în aceste condiții a fost bună și după timp îndelungat (6).

Dat fiind tendința la oxidare a vitaminelor asociate, se impune adăugarea de stabilizanți și crearea unui pH corespunzător (3, 6, 7, 30). În timp ce vitaminelor C, B_1 și D_2 le este favorabil un pH ușor acid, între 4 și 5, vitamina A este mai stabilă la un pH mai apropiat de neutralitate sau chiar ușor alcalin (17). Rămîne ca stabilitatea vitaminei A să fie asigurată prin izolare de aer cu gaz inert, ceea ce este și în favoarea stabilității vitaminei C, completată de acțiunea protectoare a inhibitorilor adăugați.

Deși vitaminele A și D_2 sînt liposolubile, totuși date mai noi din literatură arată că preparatele hidromiscibile, destinate administrării perorale, sînt mai ușor absorbite decît soluțiile uleioase (5).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În urma unor numeroase experimentări am stabilit o formulă de preparare a unui sirop polivitaminat dens, plăcut la gust, stabil în timp :

			Observații
Zahăr	542 g		Vehicul și corijenți de gust
Apă	270 g		
Pulpă de citrice	150 g	(*in toto*)	
Extract de malț	50 g		
Agar-agar	10 g		
Soluție alcoolică de vanilină 10%	2 g		
Acid citric	5 g		—
Bicarbonat de sodiu	9 g		
Glucoză	2 g		
Acid sorbic	0,5 g		
Acid benzoic	0,5 g		Stabilizatori
Tocoferol	0,4 g		
Hidrochinonă	0,3 g		
Alcool	3 g		
Vitamină A	4 000 000 u.i.		
Vitamină D_2	800 000 u.i.		Vitamine
Vitamină C	20 g		
Vitamină B_1	2 g		

Siropul simplu și gelul de agar-agar conferă preparatului gustul dulce și o consistență convenabilă ; totodată, concentrația mare de zahăr asigură și o bună conservare. Acestui excipient de bază i s-a mai adăugat pulpă proaspătă de citrice *in toto* (lămîi, portocale), care, pe lîngă calitatea unui excelent corijent de gust, are un aport favorabil prin conținutul natural de vitamină C, acid citric (10) și autooxidanți. În același scop s-a adăugat și extractul de malț.

Pentru alegerea stabilizanților celor mai adecvați au fost necesare unele tatonări, în urma cărora s-a asociat un ansamblu de componente, avînd fiecare un rol bine definit.

Emulsionarea vitaminelor A și D_2 s-a făcut sub protecția bioxidului de carbon, care a fost barbotat în toată masa excipientului, în tot timpul lucrului.

Ambalarea s-a făcut sub protecția de bioxid de carbon în două feluri de ambalaje : sticle brune de 150 g, închise cu dop înșurubat, și tuburi din material plastic. S-au urmărit conservarea și, respectiv, stabilitatea preparatului, în funcție de ambalaj și locul de păstrare : la temperatura camerei 20—25°, la frigider la 0—5°.

În ceea ce privește consistența, aspectul, omogenitatea, gustul și mirosul, preparatul s-a conservat bine, nici una dintre proprietățile amintite nesuferind vreo modificare.

Preparatul obținut după formula și indicațiile descrise se prezintă sub forma unui lichid cu vîscozitatea pronunțată, de culoare galbenă-portocalie, cu gust dulce-acrișor, aromatizat, foarte plăcut ; poate fi administrat cu lingurița ca atare, sau adăugat în ceai, lapte etc., sau chiar întins pe pîine cu unt.

În ceea ce privește conținutul în vitamine, ele au fost determinate cantitativ, după o prealabilă separare din amestec, la anumite intervale de timp : imediat după preparare, după 2, 4, 6 și 8 luni.

Se separă, mai întîi, vitaminele liposolubile A și D_2 de cele hidrosolubile și excipient, prin extragere cu cloroform ; concentrarea extraselor prin distilare se face în curent de bioxid de carbon.

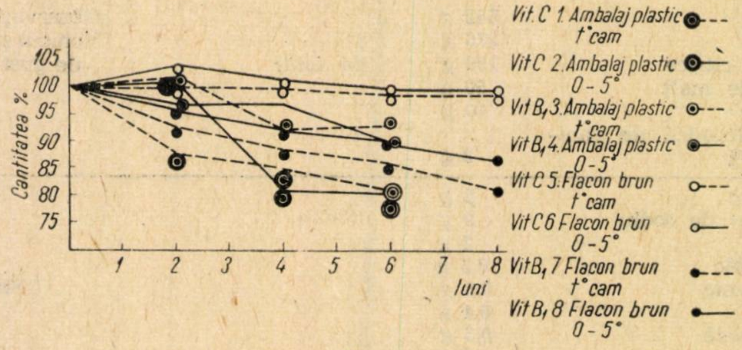


Fig. 1

Separarea vitaminei A de vitamina D_2 s-a făcut cromatografic, prin trecerea peste o coloană de bentonită purificată, avînd pH 5—5,7. Vitamina A este reținută de coloană, iar vitamina D_2 se eluează cu cloroform. Se determină cantitativ vitamina D_2 prin metoda fotometrică, bazată pe reacția de culoare Carr-Price, utilizînd cuva de 5 mm și filtrul spectral S 500. Colorația galbenă-portocalie, specifică vitaminei D_2, se citește la maximul ei de intensitate după 2—4 minute, folosind un martor identic, fără vitamină (3, 4, 14, 15, 26).

Determinarea cantitativă a vitaminei A, bazată pe reacția de culoare cu reactivul Carr-Price, s-a făcut după extrageri cloroformice, fotometric : culoarea albastră obținută se citește după 15—30 de secunde, utilizînd cuva de 5 mm și filtrul spectral de 610 mμ (26, 15).

S-a folosit curba-etalon, utilizînd un concentrat de vitamină A de import care conține 1 milion u.i./1 g. Curba-etalon obținută a fost verificată pe cîteva probe de fiole de vitamina A.

Determinarea vitaminei C s-a făcut direct din preparat, folosind metoda iodometrică (1). Pentru a verifica influența pe care ar avea-o celelalte componente asociate s-a determinat acidul ascorbic cu concentrație cunoscută, în prezența unora dintre substanțele care îl însoțesc în preparat : vitamina B_1, acidul citric, zahărul invertit etc. Rezultatele demonstrează că aceste componente ale preparatului nu deranjează titrarea.

Deoarece acidul dehidroascorbic, prima treaptă de oxidare a vitaminei C, are acțiune vitaminică, ca și acidul l-ascorbic (2, 32), am controlat, dozînd după procedeul Roe-Kuter, acidul dehidroascorbic în siropul polivitaminat, conservat în condiții corespunzătoare, după 8 luni de la preparare.

Determinarea vitaminei B_1 s-a făcut fluorometric, după o prealabilă separare a vitaminei, impusă de faptul că unele ingrediente interferează la dozare (vitamina C, pigmenții) (4, 32, 31), pe o coloană de zeolit (Decalso 225) activat cu clorură de potasiu și acid acetic. Tiamina se eluează cu ajutorul unei soluții de clorură de potasiu în acid clorhidric 0,1 n. După oxidare la tiocrom, solubil în izobutanol, citirile s-au făcut la fluorometrul Joben-Yvonne (2).

Rezultatele, în funcţie de ambalaj, de locul de păstrare şi de timp, pot fi urmărite în tabelele şi graficele următoare.

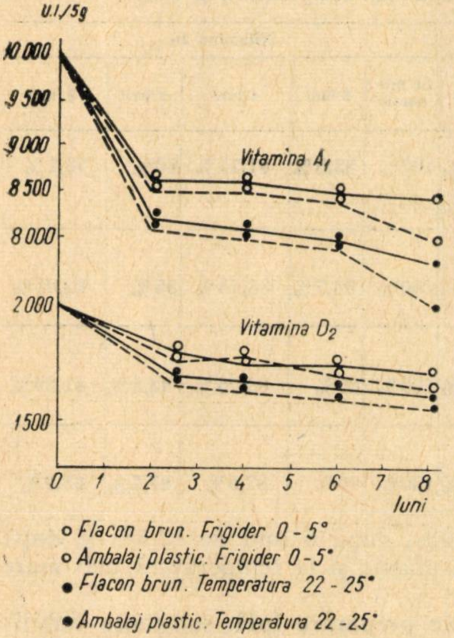


Fig. 2

Din tabelul I şi graficul din fig. 1 se observă că vitaminele B_1 şi C prezintă cea mai mare stabilitate în condiţiile ambalării în flacoane mici brune, păstrate la loc răcoros. În aceste condiţii, după două luni de conservare, conţinutul în vitamină C scade cu 4%, după 6 luni cu 9%, iar după 8 luni cu 13%. Dacă se însumează şi acidul dehidroascorbic, scăderea activităţii vitaminice, după 8 luni, este de numai 2%.

Nu s-au înregistrat pierderi în conţinutul în vitamină B_1.

Din tabelul II şi graficul din fig. 2 se observă că stabilitatea vitaminelor liposolubile este influenţată de aceiaşi factori : felul ambalajului şi temperatura de păstrare. În flacoane mici brune, la loc răcoros, conţinutul în vitamină A a înregistrat, după două luni de conservare, o pierdere de 4%, după 6 luni de 15%, iar după 8 luni de 17,5% ; vitamina D_2 a înre-

Tabelul I

Vitamine hidrosolubile

Controlul stabilităţii în funcţie de ambalaj, temperatură şi timp

Felul ambalajului	Vitamina C					Vitamina B_1				
	La preparare	2 luni	4 luni	6 luni	8 luni	La preparare	2 luni	4 luni	6 luni	8 luni
Plastic 22—25°	100%	88,2%	85%	81,2%	—	100%	102%	93,5%	92%	—
Plastic 0—5°	100%	101%	80,95%	80,2%	—	100%	97,5%	97,5%	90,8%	—
Flacon brun 22—25°	100%	92,5%	88,5%	86,1%	81—90%	100%	100%	100,%	100,3%	99%
Flacon brun 0—5°	100%	96%	92%	90,1%	87—98%	100%	104%	101%	100,5%	100%

Cifrele reprezintă acidul dehidroascorbic total, dozat după metoda Roe-Cuter.

Tabelul II

Vitamine liposolubile

Controlul stabilității în funcție de ambalaj, temperatură și timp

Felul ambalajului	Vitamina A					Vitamina D_2				
	La preparare	2 luni	4 luni	6 luni	8 luni	La preparare	2 luni	4 luni	6 luni	8 luni
Plastic 22–25°	100%	81%	80%	79%	67,5%	100%	83,5%	81,25%	80%	78,1%
Plastic 0–5°	100%	85%	85%	84%	80%	100%	88,7%	88,75%	85%	82,81%
Flacon brun 22–25°	100%	82%	81%	80%	77,5%	100%	85%	83,75%	82,5%	81,25%
Flacon brun 0–5°	100%	86%	86%	85%	82,5%	100%	90%	87,5%	87,5%	85,9%

gistrat o pierdere după două luni de 10%, după 6 luni de 12,5% și după 8 luni de 15%. În flacoane de material plastic și la temperatură mai mare de 25°, pierderile sînt cu mult mai mari.

Reiese că, în afară de condițiile de preparare (pH, substanțe stabilizante, barbotare de CO_2), un factor hotărîtor în stabilitatea preparatului îl constituie modul de ambalare și temperatura de păstrare. Cea mai bună conservare au prezentat-o preparatele ambalate în flacoane mici, brune, păstrate la loc răcoros, așa cum reiese din tabelele și graficele menționate.

CONCLUZII

1. S-a elaborat o formulă de preparare pentru un sirop polivitaminat pe bază de sirop de agar, pulpă de citrice, extract de malț și o serie de substanțe stabilizante.

2. S-au urmărit și s-au stabilit condițiile de conservare, în funcție de anumiți factori : felul ambalajului, temperatura și timpul, precum și condițiile de preparare.

3. S-au adaptat condițiilor specifice vehiculului complex metode de control cantitativ al vitaminelor, prin separarea lor cromatografică și pe rășini schimbătoare de ioni, pe coloane, după procedee clasice.

4. Preparatul se conservă bine aproximativ 1 an ; fiind plăcut la gust, este ușor de administrat, în special copiilor.

5. Preparatul poate fi industrializat.

BIBLIOGRAFIE

1. BÜCHI I., MÜNZEL K. — Kommentar zur Pharmacopoea helv., Ed. a V-a suppl. 2, Zürich, 1956.
2. CHIOSA L., NEUMANN M. — Vitamine și antivitamine, Ed. medicală, București, 1955.

3. DEVIATNIN V. A. — Vitaminele (traducere), Moscova, 1948.
4. GLICK D. — Methods of Biochemical analysis, Londra, 1958.
5. GOODMAN L., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii (traducere), Ed. medicală, București, 1960.
6. GSTIRNER F. — Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereutung, Stuttgart, 1960.
7. LEBEAU P., JANOT M. — Tr. de Pharmacie Chimique, Paris, 1955—1956.
8. LOISELEUR J. — Tehniques de laboratoire, Chimie clinique, Ed. Masson, Paris, 1961.
9. NICOLAU I., RUSESCU A. și colab. — Pediatria, vol. I, Ed. medicală, București, 1960.
10. RUSESCU A. și colab. — Terapeutica infantilă, Ed. medicală, București, 1963.
11. BALINT P. — Klinische Laboratoriums Diagnostik, vol. I, 1962.
12. *Farmacopee :* FR VII USP XVI.
13. * * * — British Pharmacopoea, Londra, 1958.
14. MUREA L. — *Farmacia (Buc.)*, 1959. nr. 1, p. 15.
15. BERAL H., MUREA L., RUSSU C., IACOB A. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 7, p. 403.
16. GRIGORESCU E., TARPO E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 6, p. 357.
17. ESH J. M., SOM H. — Bhattcharya, recenzat în *Farmacia* (Buc.), 1964, nr. 10, p. 630.
18. KLOTZ V., POETHKE H. — *Pharm. Zentralh.*, 1963, nr. 9, p. 557.
19. STERESCU P., DOBROVICI, NEGRIȚESCU — *Rev. chim.*, 1955, nr. 7.
20. PELLONI, SIMIONOVICI — *Rev. chim.*, 1964, nr. 6.
21. KEITH L., HIGUCHI T. — *J. pharm. Sci.*, 1962, nr. 2, p. 100.
22. VITALI M., PANCRAZIO G. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1961, nr. 2, p. 85.
23. MARMORI M. — *Farmaco Ed. prat.*, 1961, nr. 6, p. 270.
24. MILCH GY., TOTH T., BORSAI M. — *Gyógyszerész*, 1964, nr. 9, p. 336.
25. TIHGSTAG J., McDONALD L., MEISTER P. — *J. pharm. Sci.*, 1963, nr. 4. p. 343.
26. MUREA L., BERCOVICI M. — Lucrările Conf. naț. de farmacie, București, 1958, p. 203.
27. SALMIEV V. H. — *Apt. Delo*, 1963, nr. 6, p. 53.
28. ANDREEVA L. A. — *Apt. Delo*, 1962, nr. 5, p. 34.
29. MURRAY, PELLETIER, CAMPBELL — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1963, nr. 3. p. 192.
30. DROC, COSTĂCHESCU — *Ind. Aliment.*, 1962, nr. 1, p. 16.
31. ALIEV M. — *Apt. Delo*, 1963, nr. 2, p. 52.
32. KLEFLIN — *Acta pharm. jugosl.*, 1961, (recenzat în Farmacia, 1961, nr. 12, p. 747).
33. RICHTER J. — *Pharmazie*, 1962, nr. 4, p. 213.
34. Gyógyszerészitmenyek Szami Potlasa 1943, Budapest.
35. RUSU C., MADGEARU M. — *Rev. chim.*, 1964, vol. 15, p. 576.

Articol intrat în redacție la 4.V.1965.

Indicele de clasificare : **615.414:615.739**

RECENZIE

HANDBOOK OF COSMETICAL SCIENCE (MANUAL DE COSMETICĂ)

Editat de **H. W. Hibbott**

556 p., Pergamon Press, 1963

Lucrarea editată de H. W. Hibbott, cu sprijinul Asociației chimiștilor care se ocupă cu cosmetica în Marea Britanie, cuprinde bazele teoretice ale cosmeticii științifice și practica actuală a producției de preparate cosmetice.

Primele trei capitole sînt consacrate fiziologiei pielii, structurii și proprietăților părului și fiziologiei dinților, în legătură cu bazele practicii cosmetice. Următorul capitol se referă la chimia uleiurilor, grăsimilor și cerurilor naturale,

sintetice și semisintetice. Urmează apoi un capitol despre parfumerie și materialele folosite în această direcție. Se arată compoziția parfumurilor naturale și de sinteză, condițiile de calitate și controlul acestora și se dau indicații asupra modului de conservare. Coloranții folosiți în cosmetică sînt analizați într-un capitol aparte. Un capitol deosebit de important este cel care se ocupă de chimia agenților tensioactivi, în care sînt descrise proprietățile fizice și chimice ale acestor substanțe, metode de măsurarea tensiunii superficiale, determinarea concentrației la interfață etc. Emulsiile în cosmetică sînt tratate atît din punct de vedere teoretic, cît și practic, menționîndu-se și clasificarea agenților de emulsie și metodele generale de preparare a emulsiilor. Microbiologia produselor cosmetice constituie o parte de sine stătătoare a materialului în care se expun problemele cele mai importante legate de posibilitățile de infectare a preparatelor.

În a doua jumătate a cărții sînt dezvoltate o serie de capitole privind tehnologia generală a preparării cosmeticelor și gama largă a acestor produse grupate după modul de aplicare.

Tehnologia folosită în producția cosmeticelor cuprinde o serie de operații : filtrare, centrifugare, emulsionare, omogenizare etc., însoțite de aparatura respectivă.

Cremele și loțiunile cosmetice sînt tratate pe larg, insistîndu-se mai ales asupra principiilor generale care trebuie să călăuzească formularea, evaluarea și procedeele generale de preparare. În această parte, un număr de 23 de tabele înlesnesc înțelegerea textului. Chiar tipurile de formule sînt date tabelar, înșirîndu-se separat componentele care constituie faza uleioasă și apoasă și menționîndu-se cantitățile în procente. În continuare, se descrie prepararea rujurilor de buze și de față, a machiajelor pentru ochi și a preparatelor pentru manichiură. Tonicele pentru piele și loțiunile împotriva transpirației ocupă de asemenea locul cuvenit ca și pudrele de față și fardurile. Și la aceste preparate se insistă asupra proprietăților fizice ale ingredientelor, pentru a se ajunge la produse de cea mai bună calitate. Un spațiu important este rezervat produselor pentru păr : șampoanuri, tonice capilare, coloranți, soluții pentru ondulații permanente, fixatori. În capitolele următoare se descriu săpunurile și pastele de bărbierit, produsele pentru igiena gurii, parfumurile și apele de colonie.

Capitolele finale se ocupă pe larg de cîteva probleme cu caracter mai general : folosirea antisepticelor și stabilizanților, determinarea calității produselor, ambalajul și condiționarea materialelor și preparatelor și, în sfîrșit, prezentarea unor produse sub formă de aerosoli.

Întreg materialul oglindește progresele importante pe care le-a realizat cosmetica modernă, care a părăsit terenul empirismului și a devenit o adevărată știință, care se folosește de cuceririle chimiei, fizicii și biologiei. Cosmetica modernă are, mai ales în partea care se ocupă de preparare, contingețe importante cu tehnica farmaceutică. Dezvoltarea bazelor științifice ale cosmeticii atrage atenția că astfel de probleme nu mai pot fi rezolvate decît de specialiști cu o calificare corespunzătoare.

Lucrarea recenzată se bucură de o prezentare grafică care satisface toate exigențele. Poate fi consultată cu folos de medicii dermatologi, farmaciști, studenți și alți specialiști care se interesează de cosmetică.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Contribuții la studiul intoxicației acute cu cloralhidrat administrat pe cale rectală

G. BORŞ
Lucrare efectuată la Institutul de medicină judiciară, Bucureşti

Otrăvirile cu cloralhidrat sînt destul de rare şi sînt datorite fie confuziei cu alte substanţe, fie depăşirii de doză.

Vasiliu, Ioanid şi Bonciu (12), cercetînd două cazuri de otrăviri accidentale cu doze masive de cloralhidrat, administrat oral, ajung la concluzia că acesta se găseşte ca atare şi că foarte puţin se transformă în cloroform.

Ioanid (5), în experienţe pe iepuri intoxicaţi acut şi cronic prin administrarea cloralului pe mai multe căi, ajunge la concluzia că nu sînt diferenţe apreciabile între cantitatea de cloroform şi cloral, în cazul în care analiza s-a făcut între 12 şi 36 de ore de la moartea animalului.

Izolarea şi dozarea cloralhidratului din materialul biologic au preocupat, în mod special, pe mulţi autori ca Arhangelski (1), Olszewski şi Renescu (8) care au făcut ample studii asupra otrăvirilor experimentale pe animale, cărora li s-a administrat pe diverse căi narcoticul.

★

Lucrarea de faţă a fost prilejuită de o otrăvire accidentală cu cloralhidrat, administrat *per clisma.*

CERCETĂRI PERSONALE

Pentru că s-a ridicat obiecţiunea (2), că la distilarea din mediul alcalin (NaOH) cloroformul rezultat din hidroliză s-ar putea transforma în cloruri nevolatile care ar rămîne în balonul de distilare şi, în consecinţă, cloralul nu poate fi total recuperat, am luat cantităţi cunoscute de cloralhidrat, pe care le-am supus distilării atît din mediul acid (acid tartric), cît şi din mediul alcalin, folosind hidroxidul de bariu, care are acţiune mult mai blîndă asupra descoperirii secundare a cloroformului (Meillère).

În acest scop, într-un balon cotat de 100 ml se dizolvă 1,0020 cloralhidrat şi se completează cu apă la semn (1 ml soluţie corespunde la 10,02 mg cloralhidrat).

Se iau cantităţi alicote din soluţie, se amestecă cu probe de organe (100 g ficat) provenind de la indivizi a căror moarte se datora altor cauze

decît otrăvirii cu cloralhidrat, se adaugă 200 ml apă distilată, se acidulează cu acid tartric, se distilează şi în distilat, după hidroliza alcalină, se dozează clorurile după metoda Volhard.

Altă porţiune de organe se distilează din mediul slab alcalinizat cu hidroxid de bariu şi se dozează clorurile după hidroliza distilatului. Rezultatele obţinute se găsesc trecute în tabelul I.

Tabelul I

Probe	mg cloralhidrat adăugat	mg cloralhidrat găsit distilat din mediul de			
		acid tartric		hidroxid de bariu	
		găsit	recuperat %	găsit	recuperat %
1	20,04	19,95	99,5	19,82	98,9
2	80,16	79,52	99,2	79,35	98,9
3	100,20	99,81	99,6	99,65	99,4
4	150,30	149,20	99,2	149,60	99,5
			M=99,3		M=99,1

Din tabel reiese că, adăugînd organelor cadaverice, cantităţi cunoscute de cloralhidrat şi distilînd în mediul de acid tartric sau din mediul alcalin (hidroxid de bariu), obţinem, după hidroliza distilatului, aceleaşi cantităţi de cloruri, respectiv cloral.

După ce am controlat metoda de lucru, izolarea şi dozarea cloroformului din organele victimei s-au făcut după tehnica Olszewski şi Renescu (8), care constă în separarea cloroformului prin distilarea cu alcool acidulat cu acid tartric, saponificarea distilatului cu potasă alcoolică şi dozarea clorurilor prin metoda Volhard.

1 ml soluţie N/20 de $AgNO_3$ corespunde la 1,99 mg cloroform. Pentru cloralhidrat se continuă distilarea după alcalinizare cu hidroxid de bariu şi în rest se urmează tehnica de mai sus.

1 ml soluţie N/20 de $AgNO_3$ corespunde la 2,76 mg cloralhidrat.

Concomitent s-a făcut dozarea colorimetrică a cloroformului prin reacţia Fujiwara, care, cu diverse modificări, a fost aplicată de către Getter şi Blume (3) pentru cantităţi mici de cloroform şi modificată apoi de către Ross (10), Malhotra (6) şi Mayer (7).

Metoda se bazează pe hidroliza derivatului trihalogenat (de tip $R—C \equiv X^3$) cu soluţie concentrată de hidroxid de sodiu la cald, în prezenţa piridinei ; aceasta se colorează în roşu şi absorbţia se măsoară la fotocolorimetru Lange, folosind cuve de 10 ml luînd ca lichid de compensare reactivii fără adaos de cloroform.

Rezultatele obţinute aplicînd, comparativ, aceste două metode se găsesc trecute în tabelul II.

Metoda colorimetrică aplicată şi de alţi autori (3, 4, 6) dă rezultate cu circa 8% mai mici decît metoda volumetrică (Volhard).

Datorită faptului că în organism, în mare măsură, cloralhidratul este repede redus la tricloretanol (CCl_3CH_2OH) şi că acesta, în ficat mai

Tabelul II

Nr.	Organe luate în lucru g	$CHCl_3$	$CCl_3CH(OH)_2$	$CHCl_3$	$CCl_3CH(OH)_2$
		găsit mg raportat la 100 g organe			
		dozat	volumetric	dozat	colorimetric
1	Splină 50 g	12,6962	25,808	11,06	17,30
2	Sînge 50 g	59,8592	105,984	53,25	95,35
3	Intestin subțire 50 g	96,316	140,208	93,98	131,58
4	Creier 50 g	28,656	101,568	25,95	95,24
5	Intestin gros 50 g	143,678	213,072	140,58	199,40
6	Rinichi 50 g	5,174	47,472	4,27	43,66
7	Plămîn 50 g	4,378	17,664	3,85	14,20
8	Inimă 50 g	10,348	25,392	9,50	22,80
9	Urină 50 g	0	0	0	0
10	Ficat 50 g	29,850	89,424	24,73	84,35
		390,9554	766,592	367,17	703,88

ales, se combină cu acidul glucuronic, formînd glucuronatul de triclor-etanol (acidul urocloralic) :

$$CCl_3 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CH \cdot CHOH \cdot COOH$$
$$\underbrace{\qquad\qquad\qquad}_{O}$$

am cercetat prezența acestuia în urina victimei.

În acest scop, 200 ml urină se concentrează pe baia de apă, pînă ce rămîne un reziduu siropos ; după răcire, se acidulează cu acid sulfuric diluat 10% și se extrage de 3 ori cu un amestec de eter etilic-alcool (2 : 1 v/v).

Extractul eteroalcoolic se filtrează și se evaporă la sec.

Reziduul se reia cu 50 ml apă, se precipită cu o soluție de acetat neutru de plumb și se filtrează. Din filtrat se precipită acidul urocloralic cu soluție de acetat bazic de plumb ; se filtrează. Precipitatul se suspendă în 50 ml apă și se trece un curent de hidrogen sulfurat. După separarea sulfurii de plumb, se încălzește pe baia de apă, pînă la îndepărtarea totală a SH_2 ; se neutralizează filtratul cu apă de barită și se evaporă pe baia de apă pînă la 10—15 ml. După răcire, se adaugă, picătură cu picătură, acid sulfuric diluat, pînă la precipitarea completă a bariului.

Se separă prin filtrare sulfatul de bariu și se decolorează filtratul cu cărbune vegetal, se filtrează și se cristalizează.

Recristalizat din eter etilic, produsul fuzionează la 142°.

Din 200 ml urină am obținut 0,8595 g acid urocloralic.

Pentru identificarea acidului urocloralic, în afara punctului de fuziune, am făcut și determinarea cantitativă a clorului distrugînd acidul în bomba Parr-Wurzschmitt (9) care permite mineralizarea substanțelor organice cu ajutorul peroxidului de sodiu pe scară macrosemimicro- și microanalitică.

Clorura rezultată se titrează cu soluție $AgNO_3$ N/10 în prezența cromatului de potasiu ca indicator.

1 ml soluție $AgNO_3$ N/10 corespunde la 5,845 mg clorură de sodiu.

Rezultatele obținute se găsesc trecute în tabelul III.

Tabelul III

Nr.	mg substanță luată în lucru	mg clor		Eroare %
		calculat	găsit	
1	112,5	36,769	36,415	— 0,96
2	185,2	60,513	60,310	— 0,33
3	254,5	83,187	83,03	— 0,18

Dintr-un amestec de 450 g organe recoltate de la victimă s-a izolat o cantitate importantă de cloroform (circa 390 mg) provenit parțial de pe urma clismei cu bicarbonat de sodiu, înainte de moarte și foarte probabil și din putrefacție.

Pentru a vedea dacă alcalinitatea bicarbonatului de sodiu poate hidroliza cloralul, am preparat soluții izotonice (1,25 g $NaHCO_3$%) și hipertonice (2,5—5 g $NAHCO_3$%) de bicarbonat de sodiu, pe care le-am pus în contact în vase de sticlă ermetic închise, cu o soluție 3% cloralhidrat.

După 10 minute de repaus la temperatura camerei (+18°) nu se formează cloroform.

Făcînd aceleași încercări, însă menținînd timp de 10 minute amestecul la termostat (+37°), am pus în evidență prezența cloroformului, ceea ce denotă că administrarea clismei cu bicarbonat de sodiu a contribuit la descompunerea cloralului și că prezența cloroformului în organe este datorită și acestui fapt.

De altfel, Tuchel și colab. (11), într-o serie de lucrări, au arătat că descompunerea cloralului în mediul alcalin (NaOH ; $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$; $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$) este proporțională atît cu concentrația catalizatorului (în cazul nostru $NaHCO_3$), cît și cu a cloralhidratului și este în funcție de temperatură și pH-ul soluției.

CONCLUZII

Din cele de mai sus se desprind următoarele :

În otrăvirile cu doze masive de cloralhidrat administrat pe cale rectală, administrare urmată de o clismă cu $NaHCO_3$, o parte din cloral se găsește sub formă de cloroform.

Prezența cloroformului în organe este datorită, în bună parte, clismei cu bicarbonat de sodiu, care a contribuit la descompunerea parțială a cloralhidratului și mai puțin putrefacției.

Metoda de dozare colorimetrică Fujiwara dă valori mai mici decît metoda volumetrică.

Prezența în urină a acidului urocloralic este o dovadă certă a otrăvirii cu cloral, chiar dacă la analiza organelor nu se găsește acesta. În afară de acid urocloralic, în urină nu am găsit nici cloroform și nici cloralhidrat.

În ordine descrescătoare, în afară de intestine, cantitățile cele mai mari de cloroform au fost găsite în sînge, ficat, creier, rinichi și plămîni, iar cloralhidratul, în afară de intestine, unde se găsesc cantități mari, în ordine descrescătoare, se constată în : sînge, creier, ficat, rinichi, splină, inimă și în cantități infime în plămîn.

BIBLIOGRAFIE

1. ARHANGELSKI C. — *Arch. exp. Path. Pharmakol*, 1901, nr. 46, p. 347.
2. FRANÇOIS M. — *J. Pharm. Chim. (Paris)*, 1917, nr. 6, p. 287.
3. GETTLER A., BLUME H. — *Arch. Path.*, 1931, nr. 11, p. 554. citat de *Gradwohl N. R.* — Clinical Laboratory Methods and diagnosis, Ed. a II-a, vol. II, Ed. Mosby, St. Louis, 1956, p. 2 273.
4. GRIFFON H., MASSANEN N., J. LEGAULT-DÉMARE — *Ann. Pharm. franç.*, 1949, vol. 7, p. 578.
5. IOANID N. — Revista de medicină legală, 1938, vol. 2, p. 100.
6. MALHOTRA O., ANAUD V. — *J. Indian. Chem. Soc.*, 1957, nr. 34, p. 501 ; Ref. *Z. Anal. Chem.*, 1958, nr. 164, p. 372.
7. MEYER A., R. PER LEE MATTER — *Arzneimittel-Forsch.*, 1957, vol. 7, nr. 3, p. 194.
8. OLSZEWSKI P., RENESCU N. — *Bull. Soc. Chim. biol.*. (Paris), 1932, p. 1 510.
9. PARR-WURSCHMITT — *Chem. Ztg.*, 1950, nr. 74, p. 356 ; *Mikrochem*, 1951, nr. 36, p. 769.
10. ROSS I., DARAGA L., POLLARD A. — *J. Indian Soc. Chem.*. 1941, nr. 60, p. 218.
11. ŢUCHEL N.. ANTONESCU V., GHEORGHE V., NECULA L., MOISESCU ŞT. — *Farmacia* (Buc.), 1961, vol. 9, p. 205.
12. VASILIU TH., BONCIU C., IOANID N. — *Revista de medicină legală*, 1936, vol. I, p. 73.

Articol intrat în redacţie la 31.XII.1964

Indicele de clasificare : 615.782.12—099—036.11

Simpozioane

Simpozionul Aspecte noi ale asistenţei cu medicamente în mediul urban

În zilele de 29—30 mai 1965, la Constanţa, s-au desfăşurat lucrările celui de al doilea simpozion regional de farmacie, organizat de filiala Dobrogea a U.S.S.M., în colaborare cu Oficiul farmaceutic regional. La lucrările simpozionului au participat cadre din conducerea Direcţiei generale farmaceutice, de la Institutul de stat pentru controlul medicamentului şi cercetări farmaceutice, profesori de la facultăţile de farmacie din Bucureşti şi Cluj, delegaţi ai oficiilor farmaceutice şi laboratoarelor regionale de control al medicamentului, farmacişti şi medici din oraşul Constanţa şi regiunea Dobrogea.

Simpozionul a dezbătut aspectele noi ale asistenţei cu medicamente în mediul urban, subliniind schimbările cantitative şi calitative care au avut loc după actul istoric de la 23 August 1944 şi a tras concluziile care se impun pentru viitor privind continua îmbunătăţire a asistenţei cu medicamente — element de bază în ridicarea pe trepte superioare a nivelului de sănătate al tuturor celor ce muncesc.

La referatele prezentate de cadrele din conducerea Oficiului farmaceutic regional Dobrogea, Laboratorului regional pentru controlul medicamentului şi de farmacişti din reţea, s-au prezentat coreferate de către reprezentanţi ai oficiilor farmaceutice şi laboratoarelor regionale din ţară (Galaţi, Hunedoara, Mureş-Autonomă Maghiară) care au întregit problemele puse în discuţie şi au uşurat concluziile simpozionului.

După cum impunea dialectica marilor prefaceri revoluţionare, ca urmare a politicii înţelepte a Partidului Comunist Român, sectorul farmaceutic din ţara noastră — datorită ponderii sale deosebite în traducerea în fapt a politicii partidului în domeniul sănătăţii publice — a suferit schimbări structurale, avînd res-

ponsabilități precise în apărarea sănătății populației, pentru că sănătatea celor ce muncesc, în condițiile regimului nostru, a devenit o problemă de stat. Ca urmare, printre schimbările principale intervenite, menționăm : repartizarea judicioasă, în mod științific, a farmaciilor pe teritoriul orașelor și regiunilor patriei, pentru creșterea accesibilității la medicament ; separarea recepturei de oficină, ca urmare a nevoii imperioase de a se crea condiții mai bune pentru rezolvarea și prepararea științifică a formulelor magistrale prescrise ; lărgirea profilului farmaciilor de circuit deschis din mediul urban, în sensul satisfacerii nevoilor de medicamente și a exceptaților de la plata medicamentului, veniți de la circumscripțiile sanitare și policlinici, ca urmare a teritorializării asistenței cu medicamente ș.a.

Îmbunătățirea continuă a condițiilor de lucru în farmaciile noastre (încadrare din ce în ce mai bună cu cadre superioare și medii, utilaje și mobilier modern etc.) concură din plin la realizarea sarcinilor care stau în fața rețelei de unități și a farmaciștilor din teren. Procesul, nemaiîntîlnit altădată, de sistematizare și urbanizare continuă a orașelor patriei noastre, ca urmare a construcțiilor noi care se ridică de la o zi la alta și, implicit, de creare a unor spații comerciale conforme exigențelor firești ale constructorilor socialismului, a dus implicit la reamplasarea unei părți dintre vechile farmacii în spații moderne și la înființarea altor farmacii noi. Înființarea unor complexe sanitare, care grupează dispensarul de circumscripție sanitară la un loc cu farmacia (cazul farmaciei nr. 46 din cartierul Coiciu al orașului Constanța), este o soluție fericită, în interesul colaborării strînse dintre medic și farmacist și în interesul bolnavului, care are totul la îndemînă. Extinderea unei astfel de rezolvări, mai ales în mediul rural, ni se pare a fi reclamată din ce în ce mai mult.

O bună parte dintre referatele prezentate au subliniat cu toată atenția aspectele deontologice ale profesiei, în lumina eticii socialiste.

Concluziile simpozionului (transmise imediat Direcției generale farmaceutice din Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale) impun : modernizarea continuă a rețelei de unități farmaceutice, extinderea rețelei în funcție de dezvoltarea orașelor, dotări corespunzătoare nevoilor mereu crescînde, încadrarea și mai bună cu farmaciști a rețelei de unități, colaborare din ce în ce mai strînsă între farmacist și medic, o continuă și susținută pregătire științifico-profesională, contribuția prețioasă a laboratoarelor regionale de control în sprijinul calității medicamentului, rolul activ al secțiilor de farmacie din cadrul filialelor U.S.S.M. pentru dezbaterea și rezolvarea științifică a problemelor profesionale ș.a.

Un accent deosebit s-a pus, în cadrul lucrărilor simpozionului, pe problemele legate de administrarea medicamentelor asociate în diferite formule farmaceutice, preparate fie la nivelul farmaciei, fie al spitalului. Ne referim la asocierea unui mare număr de medicamente, în aceeași seringă, fără a se avea în vedere pH-ul și alte constante fizico-chimice ale medicamentelor asociate. Consecințele faptului : incompatibilități diferite și — nu rareori — reacții nedorite din partea bolnavului. De asemenea, s-au prezentat aspecte legate de abuzul de medicamente și consecințele sale : boala medicamentoasă.

Participarea specialiștilor din țară și regiune la lucrările simpozionului, discuțiile purtate și concluziile care s-au impus pledează în favoarea organizării și în viitor a unor manifestări științifice de acest fel.

Șt. Cismaru

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Benzoații metalici ai dihidrazinoftalazinei. Aplicații analitice la dozarea sulfatului de 1,4-dihidrazinoftalazină

I. GRECU, ELENA CUREA

Lucrare efectuată la Catedra de chimie anorganică, I.M.F., Cluj

Sulfatul de 1,4-dihidrazinoftalazină (D.H.F.) este o substanță albă sau slab gălbuie, puțin solubilă în apă la rece, solubilă la cald, cu punctul de topire 243—248° și umiditatea de 13,4 g%.

Din punct de vedere farmacodinamic are o acțiune hipotensivă și se folosește, frecvent, în terapeutică sub diverse denumiri ca: Nepresol, Depresan, Apresin, Apresolin etc. În țara noastră este folosit sub denumirea de Nepresal (hipopresol), în comprimate sau drajeuri cu un conținut de 0,025 g sulfat de dihidrazinoftalazină pe comprimat (drajeu).

Într-o lucrare anterioară, analizînd metodele descrise în literatură pentru determinarea acestei substanțe, am propus o metodă volumetrică și una colorimetrică de determinare a D.H.F.-ului ca atare sau din forme farmaceutice.

De asemenea, am arătat posibilitatea folosirii dihidrazinoftalazinei, compus ftalazinic care conține în catena laterală, în pozițiile 1,4, două grupări hidrazinice, ca ligand în combinații complexe. Am descris dihidrazinoftalazinotiocianatul de cadmiu, o nouă combinație complexă, greu solubilă în apă rece, alcool și eter, pe care am folosit-o la determinarea gravimetrică rapidă și complexonometrică indirectă a sulfatului de 1,4-dihidrazinoftalazină.

Continuînd cercetările noastre privitoare la posibilitatea folosirii D.H.P.-ului ca ligand în combinații complexe, am constatat că ionii de: Cu^{2+}, Cd^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Mn^{2+} formează în soluție apoasă cu dihidrazinoftalazină, în prezența unui exces de benzoat de sodiu, precipitate stabile, incolore sau colorate în verde (cupru), gri-cenușiu (fier II), alb-verzui (nichel) și roz (cobalt).

Analiza dihidrazinoftalazinobenzoatului de cadmiu, pulbere incoloră, stabilă la aer, greu solubilă în apă rece și eter, mai solubilă în alcool, sintetizată după tehnica de mai jos, a condus la următoarele rezultate care corespund formulei:

$[Cd(C_{10}H_{10}N_6)](C_6H_5COO)_2$ (542,84)

Analiză: calculat: Cd = 20,74 N = 15,48
găsit: Cd = 20,48 N = 15,25

Proprietățile dihidrazinoftalazinobenzoatului de cadmiu ne-au permis folosirea lui la determinarea complexonometrică indirectă a Nepresalului ca atare sau în forme farmaceutice.

METODA DE LUCRU

Într-un balon cotat de 50 ml se cîntărește exact 0,04—0,15 g sulfat de 1,4-dihidrazinoftalazină și se dizolvă în 10—15 ml apă distilată, în prezența a 1,5—2 g benzoat de sodiu. Se adaugă apoi un exces cunoscut de soluție de acetat de cadmiu 0,1 m, exact măsurați (aproximativ 25 ml), și se completează la semn cu apă distilată. Se agită bine și se lasă în repaus 10—15 minute cînd precipi-

tatul format sedimentează. Se filtrează soluția din balonul cotat într-o biuretă gradată, îndepărtînd primii 10 ml filtrat. Următorii 25 ml se aduc într-un flacon de titrare, se diluează la circa 150 ml, se adaugă 3—5 ml soluție-tampon amoniacală cu pH-ul 10—11 și cîteva miligrame negru de eriocrom ca indicator. Se titrează cu o soluție de complexon III 0,05 m, pînă cînd culoarea roșie trece în albastru.

1 ml complexon III 0,05 m = 0,01621 g sulfat de 1, 4-dihidrazinoftalazină.

Cîteva din rezultatele obținute sînt date în tabelul I.

Tabelul I

Nr.	Substanță cîntărită g	Substanța găsită		Eroare față de M	Rezultatul calculului statistic
1	0,04732	0,04704	99,15	+ 0,06	M = 99,09 %
2	0,05742	0,05695	99,18	+ 0,09	
3	0,08875	0,08803	99,19	+ 0,10	$S_m = \pm 0{,}068$
4	0,08959	0,08867	98,97	— 0,12	$S = \pm 0{,}236$
5	0,09202	0,09087	98,75	— 0,34	$\alpha = \pm 0{,}95$
6	0,09519	0,09402	98,77	— 0,32	$t\alpha = 2{,}20$
7	0,10483	0,10375	98,97	— 0,12	
8	0,10560	0,10503	99,46	+ 0,37	
9	0,11443	0,11328	99,00	— 0,09	$A = 99{,}09 \pm 0{,}15$ %
10	0,12634	0,12560	99,41	+ 0,32	
11	0,14633	0,14469	98,89	— 0,20	
12	0,15769	0,15700	99,33	+ 0,24	

În cazul determinării sulfatului de 1,4-dihidrazinoftalazină din comprimate Nepresal, cu un conținut de 0,025 g substanță activă pe comprimat, se lucrează în aceleași condiții, cîntărindu-se cu o cantitate de pulbere fin divizată de comprimat, echivalentă la 0,04—0,15 g substanță activă.

Cîteva din rezultatele obținute la determinarea sulfatului de 1,4-dihidrazinoftalazină din comprimate sînt trecute în tabelul II.

Tabelul II

Nr.	Pulbere compr. cîntărit	D.H.F. coresp. g	D.H.F. g	găsit %	Media determinărilor
1	0,18586	0,04463	0,04431	99,28	
2	0,27962	0,06715	0,06682	99,51	
3	0,36325	0,08725	0,08597	98,53	M = 99,06 %
4	0,40453	0,09714	0,09572	98,54	
5	0,45211	0,10860	0,10800	99,45	

CONCLUZII

Se descrie o nouă metodă complexonometrică indirectă de determinare a sulfatului de 1,4-dihidrazinoftalazină ca atare sau din comprimate (Nepresal), bazată pe formarea unei noi combinații complexe, benzoatul de dihidrazinoftalazin-cadmiu,

$$[Cd\ (C_{10}\ H_{10}\ N_6)]\ (C_6\ H_5\ COO)_2.$$

Metoda preconizată este ușor de executat, suficient de exactă și folosește reactivi uzuali.

Articol intrat în redacție la 17.V.1965.

Indicele de clasificare : 615.717

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Cercetări farmacodinamice asupra acțiunii hepato-biliare a unui preparat pe bază de terpene denumit Colelitol

S. POP, I. SUCIU, C. MĂRGINEANU, K. HANN, LIDIA PROINOV, M. CORY

Lucrare efectuată la I.M.F. Cluj

Dintre procesele patologice care provoacă suferința căilor biliare și a veziculei biliare fac parte : diskinezia, inflamația, litiaza biliară etc. (2, 3, 4). Bolile sistemului hepatobiliar au un aspect extrem de polimorf, se prezintă cu multe asocieri patogenice, cu multe coincidențe și complicații, a căror punere în evidență are nu numai o importanță diagnostică, dar, mai ales, terapeutică. Dintre numeroasele medicamente aplicate în aceste afecțiuni, un loc important îl dețin și preparatele pe bază de terpene. Legat de acest fapt am întreprins cercetări experimentale și clinice cu un preparat uleios bogat în terpene (57%), denumit Colelitol, asemănător cu Rowacholul.

Colelitolul se administrează pe cale orală, 3—5 picături pe o bucată de zahăr, de 3—4 ori/zi, înainte de mîncare, în următoarele afecțiuni : diskinezii biliare, colecistite cronice, sechele după hepatită epidemică, sechele după intervenții operatorii pe vezicula și căile biliare și pentru a împiedica neoformarea de calculi în litiaza biliară.

Pentru a putea aprecia valoarea terapeutică a Colelitolului, am urmărit acțiunea acestui medicament asupra calculilor biliari *in vitro,* asupra germenilor patogeni *in vitro,* acțiunea coleretică în experiment acut pe cîini, modificările dinamicii căilor biliare și a veziculei biliare la om și restabilirea echilibrului funcțional al sistemului hepatobiliar la om, în diferite stări de suferință.

CERCETĂRI PERSONALE

Acțiunea dizolvantă a Colelitolului *in vitro* am urmărit-o pe un număr de 32 de calculi biliari obținuți de la bolnavii operați în Clinica de Chirurgie nr. 1 din Cluj. În acest scop, calculii biliari de greutate diferită (6—442 mg), unul cîte unul, au fost așezați în 3 ml Colelitol și păstrați la termostat, la temperatura de 38—40°. Calculii biliari luați în lucru se dizolvă complet la intervale diferite de timp (2—22 de zile). Timpul necesar dizolvării în mediul de Colelitol depinde, pe lîngă greutatea calculului biliar, și de compoziția sa chimică.

Mecanismul prin care se realizează acest proces se explică prin acțiunea dizolvantă a Colelitolului în primul rînd asupra colesterinei care formează scheletul calculilor biliari și numai în al doilea rînd asupra celorlalte elemente componente.

Acţiunea antimicrobiană a Colelitolului, comparativ cu cea a fenolului în diluţii de 1/25—1/500, am urmărit-o, *in vitro*, pe 21 de tulpini microbiene de specii diferite şi care se întîlnesc frecvent la nivelul căilor şi veziculei biliare, în diferite afecţiuni (stafilococ, bacil tific, bacil paratific, bacil coli etc.). În cercetare am folosit şi stafilococi rezistenţi la 2, 3, 4 şi 5 antibiotice. Plăcile Petri cu microbi au fost incubate 2 ore la 37°, pentru ca germenii să treacă de faza de lag, apoi pe faţa internă a capacului plăcii au fost depuse, în rozetă, 10—15 picături de Colelitol. Rezultatele înregistrate de noi în aceste condiţii de lucru ne arată că medicamentul acţionează, bacteriostatic şi bactericid, asupra germenilor. Această acţiune este direct proporţională cu doza de Colelitol utilizată, cu suprafaţa şi cu distanţa expunerii culturilor microbiene (6).

Acţiunea coleretică a Colelitolului am urmărit-o în experiment acut pe cîini după metoda Stransky (1). Preparatul s-a administrat, intraduodenal, în doze de cîte 0,25 ml, iar bila s-a recoltat din coledoc la intervale egale de cîte 30 de minute, timp de 3½—4½ ore. După cîntărirea probelor de bilă recoltată s-a determinat reziduul uscat, raportat la % şi bilirubina.

Din analiza datelor obţinute rezultă că preparatul utilizat de noi creşte secreţia biliară în raport cu media fondului iniţial, adică faţă de secreţia normală, fiziologică, de 2,4 pînă la 6,7 ori, iar reziduul uscat şi pigmenţii se modifică în raport cu cantitatea de bilă recoltată.

Cercetările farmacodinamice privind acţiunea Colelitolului asupra dinamicii veziculei biliare şi căilor biliare la om le-am efectuat în cadrul Clinicii de boli profesionale din Cluj, pe un număr de 71 de bolnavi. În acest scop, am utilizat tubajul minutat după tehnica lui Varela Lopez, Fuentes şi Prado (5). În timpul cercetărilor am notat cantitatea de bilă recoltată, timpul fiecărei etape şi reziduul uscat al bilei. Ca substanţe de referinţă am utilizat: sulfatul de magneziu, Cinarolul şi Rowacholul. Colelitolul şi Rowacholul s-au administrat în doze de 5 şi 15 picături. Cinarolul în doze de 10 şi 30 de picături, iar sulfatul de magneziu 33%, în doze de 30 ml.

Rezultatele cercetărilor noastre farmacodinamice clinice ne demonstrează, aşa cum se poate urmări în tabelul I, că preparatul studiat posedă nete acţiuni asupra dinamicii veziculei şi căilor biliare. Din acest punct de vedere se aseamănă cu proprietăţile Rowacholului.

În ultima parte a cercetărilor am urmărit acţiunea terapeutică a Colelitolului pe 65 de bolnavi de: colecistită, diskinezii biliare, ficat operat şi litiază coledociană, ficat operat şi coledocită, litiază biliară.

Pe lîngă unele cauze diferenţiate, în funcţie de boală şi individ, în general toţi bolnavii, înainte de tratamentul cu Colelitol, prezentau dureri în hipocondrul drept, cu intensitate mai mare în special la nivelul punctului cistic. La bolnavii cu litiază biliară, ca şi la cei suferinzi de colecistită cronică, durerile din hipocondrul drept iradiau în spate şi umăr. Majoritatea bolnavilor prezentau şi cefalee, însoţită de fenomene dispeptice. După tratamentul aplicat cu Colelitol, la 3—5 zile, starea generală a bolnavilor s-a îmbunătăţit simţitor. Durerile au dispărut sau au diminuat în intensitate, la fel dispărînd şi fenomenele dispeptice. O dată cu normalizarea tranzitului tubului digestiv s-a refăcut şi pofta de mîncare a bolnavilor.

Tabelul 1

Acțiunea Colelitolului asupra dinamicii veziculei și căilor biliare la om, comparativ cu cea a sulfatului de magneziu, a Cinarolului și a Rowacholului

Lotul de bolnavi	Doza de Colelitol folosită în picături	Numărul tubajelor duodenale	Răspuns evident și foarte evident		Răspuns slab		Fără răspuns	
			Numeric	%	Numeric	la %	Numeric	la %
I								
30 ml $MgSO_4$	5	32	25	78,12	4	12,50	3	9,37
Sol. 33%	15	19	14	73,68	4	21,05	1	5,26
II	5	5	3	60,00	2	40,00	—	—
Cinarol								
30 ml Mg SO_4	15	3	2	66,66	1	33,33	—	—
Sol. 33%								
III	15	12	7	58,33	3	25,00	2	16,66
Rowachol								
30 ml $MgSO_4$								
Sol. 33%								

Urmărind la microscop sedimentul biliar la acești bolnavi, după tratamentul efectuat cu Colelitol s-a putut observa diminuarea evidentă a elementelor patologice sau chiar dispariția lor.

CONCLUZII

Cercetările experimentale și clinice efectuate de noi scot în evidență acțiunea dizolvantă a Colelitolului asupra calculilor biliari *in vitro*, acțiunea antimicrobiană *in vitro*, alături de proprietățile farmacodinamice complexe pe care le exercită asupra căilor și veziculei biliare, asupra funcțiilor endogene și exogene ale ficatului, în sens echilibrant, în sensul restabilirii funcțiilor fiziologice dereglate din cadrul diferitelor procese patologice. Aceste proprietăți ne fac să considerăm util preparatul denumit Colelitol în tratamentul : diskineziilor biliare, colecistitei cronice, sechelelor posthepatitice, după intervenții chirurgicale pe veziculă și căile biliare și în litiaza biliară.

BIBLIOGRAFIE

1. GOINA T., POP S., PETCU P., BEU AURORA, TICȘA I. — Cercetări farmacodinamice asupra unor preparate de *Mentha piperita L.*, *Clujul med.*, 1961, nr. 3, p. 68.
2. HAȚIEGANU I. — Clinică și patologie medicală. Probleme și lecții, vol. II, 1958, Cluj, p. 444.
3. HERMANN E. — Boala colelitiazică, Medicina internă, vol. III, Ed. medicală, București, 1956, p. 246.
4. PAVEL I. — Colecistopatiile, Ed. medicală, București, 1961, p. 12—34.
5. PAVEL I. — Lavesicule biliaire et ses vois d'excretion, Ed. medicală, București, Ed. Masson, Paris, 1959.
6. POP S., MĂRGINEANU C., KORY M. — Acțiunea antimicrobiană a unui preparat pe bază de terpene denumit Colelitol. *Clujul med.*, 1963, nr. 3, p. 94.

Articol intrat în redacție la 14.VIII.1964.

Indicele de clasificare : 615.742

RECENZIE

BOLETIN DA ESCOLA DE FARMACIA. NOTICIAS FARMACEUTICAS. (BULETINUL FACULTĂŢII DE FARMACIE. NOTIŢE FARMACEUTICE)

Buletinul Facultăţii de farmacie din Coimbra — Portugalia, din anul 1965, cuprinde trei fascicule însumînd circa 200 p. Sumarul este alcătuit dintr-o serie de materiale care se referă la chestiuni cu caracter profesional, unele probleme cu caracter aplicativ şi semnalarea apariţiei unor cărţi de specialitate. Un spaţiu destul de larg este rezervat dezbaterii cu privire la problemele organizării profesionale a farmaciştilor, cum ar fi : obţinerea de concesii de farmacii, reglementarea unor salarii minime, reglementarea exercitării activităţii din farmacie etc.

În continuare, sînt prezentate cîteva fişe de analize : „Test rapid pentru stabilirea gravidităţii (Henrique Dos Santos Silva) ; „Izolarea şi cultura microorganismelor din infecţii oftalmice" (Maria Serpa Dos Santos) ; „Probă pentru diagnosticul microscopic al sifilisului (Maria Serpa Dos Santos)" ; „Diagnosticul imunologic al gravidelor (Clarisse C. Ramos Bandeira, J. Ramos Bandiera)". Urmează o serie de fişe care dau indicaţii asupra obţinerii unor preparate farmaceutice. Prezentarea făcută de Maria Teresa Barbosa şi Fernando Pinharanda scoate în evidenţă preocuparea de a folosi excipienţi potriviţi cu scopul terapeutic urmărit. Pentru supozitoare antihemoroidale cu dermatol, rezorcină, oxid de zinc şi balsam de Peru se foloseşte ca excipient masa Dehidag, adăugîndu-se pentru stabilizare acid citric şi galat de propil. Unguentul cu acetat de hidrocortizon se obţine în prezenţa propilenglicolului şi a polietilenglicolilor 4 000 şi 1 500. Soluţia de nitrofurazonă 2‰ se prepară întrebuinţînd ca vehicul un amestec de părţi egale de polietilen 1540, polietilenglicol 300 şi apă distilată, la care se adaugă şi 3 g triton X 100.

Sînt date şi alte formule, cum sînt de exemplu : sirop de gluconat feros, suspensie de hidroxid de aluminiu coloidal şi trisilicat de magneziu, soluţie injectabilă de manită etc.

Un scurt capitol se ocupă de fişe de educaţie sanitară, care au ca subiect „Boli profesionale provocate de radiaţii ionizante" şi „Agranulocitoze de origine medicamentoasă", de Claude Paolette şi M. Piete.

Ca şi celelalte colecţii care prezintă lecţii şi fişe de lucrări practice de la Universitatea din Coimbra materialul de faţă se remarcă printr-o deosebită ţinută ştiinţifică şi o prezentare clară şi sistematică, care slujeşte scopului urmărit, acela de a fi util studenţilor.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Experienţe de cultură cu unele soiuri de laur (*Datura sp.*)

EVA SZANTHÓ, I. FÜZI

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică şi botanică, I.M.F., Tîrgu Mureş

Problema valorificării moderne a plantelor medicinale, prin principiile lor active, este de neconceput fără o cultură ştiinţifică, raţională. Astfel, una dintre problemele de bază a valorificării plantelor medicinale o constituie, înainte de toate, aplicarea celor mai avansate procedee agrotehnice, care să asigure o productivitate sporită de drog la hectar şi, totodată, un bogat conţinut în principii active.

Cercetările privitoare la cultura speciilor de laur, pînă în trecutul apropiat, s-au referit mai ales la *D. stramonium*. Mai recent, cercetările sînt extinse şi asupra altor specii ale genului, mai ales asupra celor relevate ca sursă de scopolamină (de exemplu *D. innoxia).*

Dintre factorii care converg în direcţia reuşitei culturii speciilor de laur, un rol important revine distanţei dintre plante, problemă în care, însă, literatura de specialitate nu este unitară. Astfel Augustin, Jávorka, Giovannini, Rom (1) recomandă semănatul în cuiburi pătrate (30 × 30 cm) sau o distanţă de 50 cm între rînduri, respectiv 25—30 cm distanţă pe rînd. Coiciu şi Rácz (2) în cazul *D. stramonium* indică o distanţă de 70/40 cm sau 80/30 cm, în cazul culturilor din regiuni sudice, respectiv 60/30 cm la culturile din regiuni nordice. Pentru *D. innoxia,* cultivată în condiţii similare, distanţele preconizate sînt 80/30 cm şi 70/40 cm. Saraeva (3) propune o distanţă de 75/90 cm între rînduri şi 40—50 cm pe rînd, în regiuni nordice, respectiv 60—90 cm în cele sudice. Soó, Jávorka (4) recomandă 30 cm distanţă pe rînd şi 50 cm între rînduri. Tschirch (5) opiniază pentru semănatul în cuiburi pătrate (50 × 50 cm). Sárkány şi Verzárné (6) conchid că cea mai mare cantitate de frunze pe unitatea de suprafaţă se obţine la o distanţă de 40 × 40 cm. Gherasimenko (7) se pronunţă pentru o distanţă de 75/45 cm.

Cercetările privind stabilirea distanţei optime dintre plante (efectuate pe suprafaţe mici), dezvoltarea lor în raport cu distanţa, influenţa acesteia asupra randamentului de drog, respectiv alcaloizi, au ca scop clarificarea neconcordanţelor amintite.

Experienţele le-am efectuat în anii 1962—1963 cu *D. innoxia, D. stramonium* var. *tatula* şi *D. metel* var. *muricata*, urmărind totodată valorile de precipitaţie şi temperatură. [1]

Experienţele le-am efectuat pe loturi de mărime diferită, în cadrul cărora a fost diferită şi distanţa dintre plante şi anume: 30 × 30 cm (lot de 5 × 1,2 m), 40 × 40 cm (5 × 1,5 m), 50 × 50 cm (5 × 1,5 m), 60 × 60 cm (5 × 1,8 m), 70 × 70 cm (5 × 2 m), 100 × 100 cm (5 × 3 m). Plantulele obţinute în seră au fost sădite pe loturile amintite la sfîrşitul lunii aprilie.

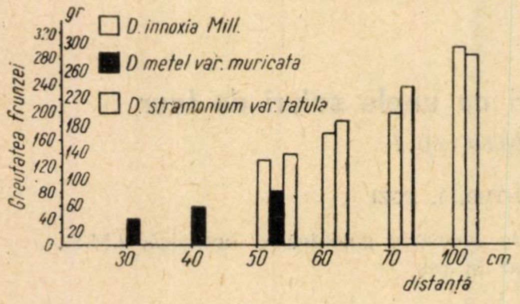


Fig. 1. — Randament frunză — plantă.

Observaţia morfofenologică efectuată în lunile iulie, august şi septembrie, o dată cu recoltarea drogului, s-a făcut asupra înălţimii şi diametrului plantelor, numărul, mărimea, respectiv cantitatea de frunze (pe individ).

Conţinutul în alcaloizi totali l-am determinat cu micrometoda Roberta-James (8) modificată ; cel în scopolamină şi hiosciamină, cu o metodă fotocolorimetrică modificată (9).

Datele referitoare la înălţimea, diametrul plantelor, mărimea şi numărul frunzelor (pe individ), respectiv randamentul de frunze în raport cu distanţa dintre plante sînt cuprinse în tabelele I—III şi graficul din fig. 1.

Distanţa între plante nu influenţează înălţimea acestora, însă după cum rezultă din cele trei tabele (I, II şi III), diametrul plantei creşte în raport cu creşterea distanţei. De asemenea, nu am constatat deosebiri semnificative nici în privinţa mărimii frunzelor, dar variază numărul

Tabelul I

Diametrul plantei în cursul perioadei de vegetaţie în raport cu distanţa

Distanţa (cm)	Diametrul plantei la 15.VII						20. VIII		25.IX
	D. innoxia			*D. metel*		var. *muricata*	*D. stramonium*		var. *tatula*
30 × 30				28	41	52			
40 × 40				34	42	67			
50 × 50	59	68	79	39	59	92	45	60	82
60 × 60	68	75	98				57	81	100
70 × 70	75	78	109				68	95	115
100 × 100	81	96	140				90	115	140

[1] Exprimăm mulţumiri Staţiunii meteorologice din Tîrgu Mureş pentru datele furnizate.

Tabelul II

Numărul de frunze/individ în raport cu distanța între plante

Distanța (cm)	Numărul de frunze/individ				
	D. innoxia	*D. metel*	var. *muricata*	D. *stramonium*	var. *tatula*
30 × 30		50			
40 × 40		85			
50 × 50	110	120		150	
60 × 60	150			210	
70 × 70	190			270	
100 × 100	280			270	

Tabelul III

Produs de frunze proaspete/individ în raport cu distanța dintre plante

Distanța (cm)	Frunze proaspete (g)				
	D. innoxia	*D. metel*	var. *muricata*	*D. stramonium*	var. *tatula*
30 × 30		40			
40 × 40		61			
50 × 50	135	85		140	
60 × 60	170			195	
70 × 70	200			240	
100 × 100	305			290	

acestora, care este mai mare la plantele cultivate la distanțe mai mari. Ca atare, cantitatea de frunze proaspete/individ crește în raport cu distanța dintre plante.

Distanța dintre plante influențează nu numai dezvoltarea lor, ci și conținutul în principii active. Astfel de cercetări au efectuat Sárkány și Varzárné (6) cu *D. metel (D. innoxia),* Brewer și Himer (10) cu *Atropa belladonna,* Ahmed și Fahmy (11) cu *Hyoscyamus muticus* și Eisenhut (12) cu *D. stramonium.* Pornind de la rezultatele menționate, ne-am propus să urmărim conținutul în alcaloizi totali în frunzele speciilor *D. innoxia, D. stramonium* var. *tatula* și *D. metel* var. *muricata,* cultivate la distanțe diferite. Rezultatele cercetărilor noastre în această direcție sînt inserate în tabelul IV, respectiv graficele din fig. 2, 3 și 4.

Tabelul IV

Variația conținutului în alcaloizi în raport cu distanța dintre plante

Distanța (cm)	Conținutul în alcaloizi totali (%) la produs recoltat în lunile iulie, august și septembrie								
	D. innoxia			*D. metel*		Var. *muricata*	*D. stramonium*	Var. *tatula*	
30 × 30				0,221	0,247	0,231			
40 × 40				0,242	0,247	0,267			
50 × 50	0,331	0,351	0,364	0,261	0,264	0,286	0,237	0,261	0,258
60 × 60	0,351	0,367	0,397				0,267	0,267	0,279
70 × 70	0,402	0,391	0,407				0,304	0,281	0,314
100 × 100	0,487	0,468	0,437				0,330	0,307	0,331

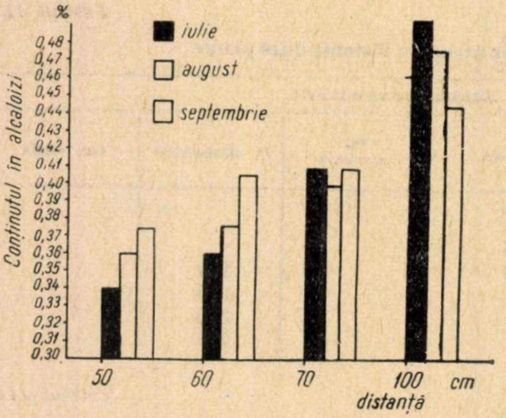


Fig. 2. — Conținutul în alcaloizi în raport cu distanța (*Datura innoxia* Mill.).

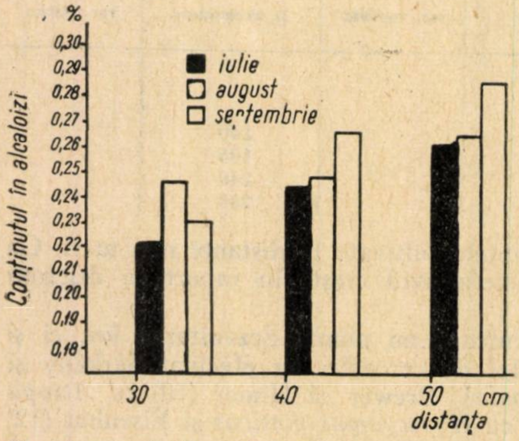


Fig. 3. — Conținutul în alcaloizi în raport cu distanța (*Datura metel* var. *muricata*)

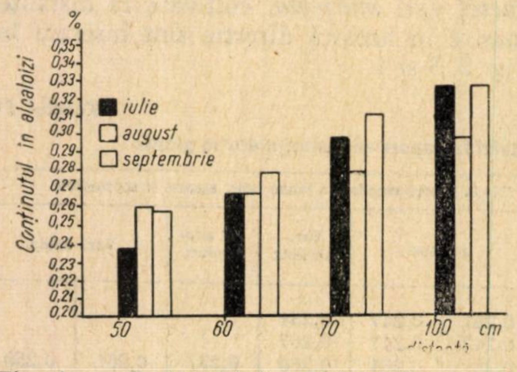


Fig. 4. — Conținutul în alcaloizi în raport cu distanța (*Datura stramonium* var. *tatula* Torr.).

Datele din tabelul IV, respectiv graficele inserate în fig. 2. 3 și 4, confirmă creșterea conținutului în alcaloizi în funcție de creșterea distanței dintre plante. Se confirmă totodată și constatarea lui Romeike (13) că sintezele alcaloizilor la speciile de laur are loc nu numai în rădăcini, ci și în vîrfurile vegetative.

În posesia datelor referitoare la randamentul de frunze și alcaloizi, am calculat acest randament pe o suprafață de 1 hectar. Aceste date (randament de drog și alcaloizi/hectar), chiar dacă nu sînt de o certitudine absolută, ținînd seama de faptul că experiențele s-au făcut pe suprafețe mici, converg în direcția unor informări preliminare pentru eventuale culturi de proporții mari. Rezultatele sînt cuprinse în tabelele V, VI și VII.

Din datele inserate în tabelele V, VI, VII rezultă că atît randamentul de drog, cît și cel în alcaloizi, asemănătoare culturilor pe suprafețe mici, variază în raport cu creșterea sau descreșterea distanței dintre plante. Cel mai mare este în cazul unei distanțe de 100 × 100 cm, după care urmează 70 × 70 cm ș.a.m.d. Cu toate acestea, distanțele prea mari între plante nu sînt cele mai optime în privința asigurării unui randament sporit de drog și alcaloizi, dat fiind că, ce se cîștigă la un individ se pierde prin numărul lor restrîns pe suprafața dată. Sîntem de părere că în cazul *D. innoxia, D. stramonium* var. *tatula*, distanța optimă ar fi de 50 × 50 cm.

Tabelul V

Variația randamentului de drog și alcaloizi la *D. innoxia* în raport cu distanța dintre plante

Distanța (cm)	Frunze proaspete g/individ	Nr. indivizi hectar	Frunze proaspete kg/ha	Frunze uscate kg/ha	Conținut alcaloizi totali %	Randament alcaloizi totali kg/ha
50 × 50	135	44 100	5 953,50	992,25	0,351 2	3,484 7
60 × 60	170	28 900	4 913,00	817,87	0,367 2	3,003 2
70 × 70	200	22 500	4 500,00	742,50	0,391 5	2,906 8
100 × 100	305	11 000	3 355,00	558,80	0,468 5	2,617 9

Tabelul VI

Variația randamentului de drog și alcaloizi la *D. metel* var. *muricata* în raport cu distanța dintre plante

Distanța (cm)	Frunze proaspete g/individ	Nr. indivizi hectar	Frunze proaspete kg/ha	Frunze uscate kg/ha	Conținut alcaloizi totali %	Randament alcaloizi totali kg/ha
30 × 30	40	115 600	4 624,00	774,52	0,247 2	1,914 6
40 × 40	61	67 600	4 123,60	682,76	0,247 1	1,687 0
50 × 50	85	44 100	3 748,50	621,81	0,264 1	1,642 2

Tabelul VII

Variația randamentului de drog și alcaloizi totali la *D. stramonium* var. *tatula* în raport cu distanța dintre plante

Distanța (cm)	Frunze proaspete g/individ	Nr. indivizi hectar	Frunze proaspete kg/ha	Frunze uscate kg/ha	Conținut alcaloizi totali %	Randament alcaloizi totali kg/ha
50 × 50	140	44 100	6 174,00	1 027,53	0,261 1	2,682 8
60 × 60	195	28 900	5 635,50	939,25	0,267 5	2,512 4
70 × 70	240	22 500	5 400,00	900,00	0,281 1	2,529 9
100 × 100	290	11 000	3 190,00	531,30	0,307 5	1,633 7

Tabelul VIII

Randament de drog și alcaloizi la *D. innoxia* (distanța de 50 × 50 cm ; nr. indivizi/ha 44 100)

Denumirea probei	Produs uscat g/individ	Conținut în alcaloizi (%)			Produs uscat kg/ha	Randament alcaloizi		
		Alcaloizi totali	Scopolamină	Hiosciamină		Alcaloizi totali	Scopolamină	Hiosciamină
Rădăcini	30	0,351	0,106	0,054	1 675,80	5,897	1,778	0,904
Tulpini	86	0,339	0,157	0,068	3 792,60	12,860	5,958	2,578
Frunze	22,5	0,351	0,178	0,037	992,25	3,484	1,778	0,368
Fructe	43	0,331	0,262	0,074	1 896,30	6,278	4,983	1,403
Semințe	21	0,548	0,317	0,051	926,10	5,082	2,937	0,472

Luînd ca bază concluziile referitoare la distanţa optimă, am calculat randamentul probabil de drog uscat, conţinutul în alcaloizi totali (kg/hectar), conţinutul în scopolamină şi hiosciamină. Rezultatele sînt cuprinse în tabelele VIII, IX şi X, respectiv graficele din fig. 5, 6 şi 7.

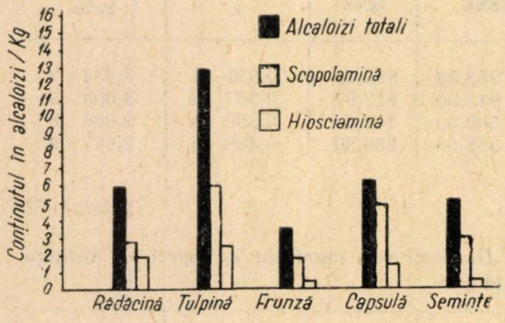


Fig. 5. — Randament de alcaloizi/ha. (*Datura innoxia* Mill.).

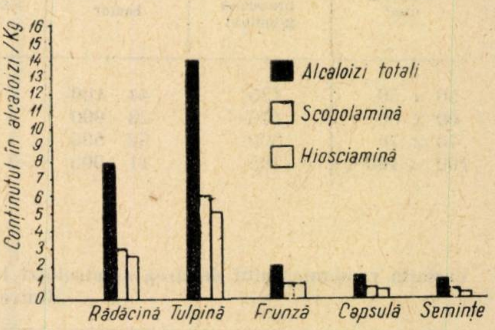


Fig. 6. — Randament în alcaloizi/ha (*Datura metel* var. *muricata*).

Tabelul IX

Randament de drog şi alcaloizi la *D. metel* var. *muricata* (distanţa 30×30 cm: 115000 indivizi/hectar)

Denumirea	Produs uscat g/individ	Conţinut în alcaloizi (%)			Produs uscat kg/ha	Randament alcaloizi		
		Alcaloizi totali	Scopolamină	Hiosciamină		Alcaloizi totali	Scopolamină	Hiosciamină
Rădăcini	18	0,371	0,143	0,121	2 080,80	7,928	2,979	2,517
Tulpini	42	0,288	0,123	0,104	4 855,20	14,007	5,971	5,054
Frunze	6,7	0,247	0,118	0,121	774,52	1,914	0,913	0,938
Fructe	5	0,221	0,107	0,093	578,00	1,282	0,609	0,539
Seminţe	3	0,301	0,151	0,085	346,80	1,045	0,524	0,294

Tabelul X

Randament de drog şi alcaloizi la *D. stramonium* var. *tatula* (distanţa 50×50 cm: 44100 indivizi/hectar)

Denumirea probei	Produs uscat g/individ	Conţinut în alcaloizi (%)			Produs uscat kg/ha	Randament alcaloizi		
		Alcaloizi totali	Scopolamină	Hiosciamină		Alcaloizi totali	Scopolamină	Hiosciamină
Rădăcini	15	0,262	0,072	0,142	661,50	1,733	0,476	0,941
Tulpini	63	0,251	0,058	0,107	2 778,30	6,995	1,611	2,978
Frunze	23,3	0,261	0,067	0,114	1 027,53	2,682	0,688	1,179
Fructe	35	0,388	0,091	0,242	1 543,50	5,994	1,404	3,736
Seminţe	48	0,315	0,061	0,181	2 116,80	6,682	1,291	3,842

Graficul din fig. 8 ilustrează comparativ conţinutul în alcaloizi la cele trei specii cercetate.

Din datele cuprinse în tabelele (VIII, IX, X) rezultă că dintre organele vegetative, tulpina asigură cel mai mare randament de drog şi

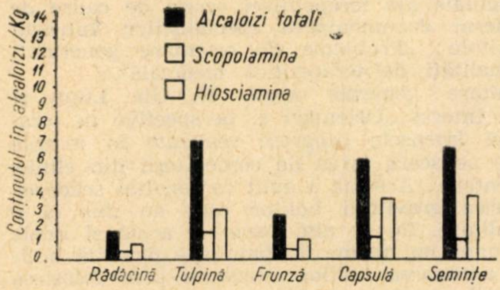


Fig. 7. — Randament în alcaloizi/ha (*Datura stramonium* var. *tatula Torr.*).

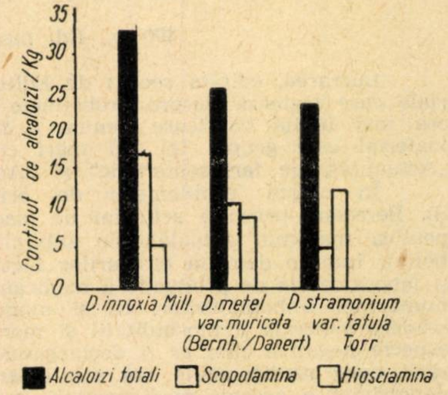


Fig. 8. — Grafic comparativ în ceea ce priveşte randamentul conţinutului în alcaloizi/ha (*Datura innoxia* Mill., *Datura metel* var. *muricata, Datura stramonium* var. *tatula Torr.*).

principii active. De asemenea, reiese că organele reproductive (capsule, seminţe) au un conţinut în alcaloizi de aproape 3 ori mai mare faţă de frunze. Ca un deziderat pentru creşterea rentabilităţii obţinerii drogului şi alcaloizilor se impune valorificarea organelor supraterestre.

BIBLIOGRAFIE

1. AUGUSTIN B., JÁVORKA S., GIOVANNINI R., ROM P. — Magyar Gyógynövenyek, Budapest, 1948, p. 267.
2. COICIU EVD., RÁCZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962, p. 242.
3. SARAEVA P. I. — Kultura lekarstvennîi restenii, Medghiz, Moscova, 1952, p. 269.
4. SOÓ R., JÁVORKA S. — A Magyar Növényvilág kézikönyve, Akad. Kiado, Budapest, 1951, p. 545.
5. TSCHIRCH A. — Handbuch der Pharmakognosie, Leipzig, 1932.
6. SÁRKÁNY S., VERZÁRNÉ P. G. — *Acta pharm. hung.*, 1956, vol. 2, p. 81.
7. GHERASIMENKO I. I., LIBIZOV M. I., NYKOLSKAIA B. C., SACIPEROV F. A. — Durman Indejski, Medghiz, Moscova, 1953.
8. ROBERTS M., JAMES W. Q. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1947, vol. 20, nr. 1.
9. FÜZI I., SZÁNTHÓ E., FÜLOP L. — Conferinţa naţională de farmacie, Bucureşti, 1963.
10. BREWER W. R., HIMER L. B. — *J. Amer. pharm. Ass. sci.*, Ed. 1950, vol. 29, nr. 11, p. 639.
11. AHMED Z. A.. FAHMY I. R. — *J. Amer. pharm. Ass. sci.*, Ed. 1949, vol. 9, nr. 38.
12. EISENHUT F. — *Pharmazie*, 1953, vol. 8, p. 683.
13. ROMEIKE A. — *Pharmazie*, 1953, vol. 8, p. 668.

Articol intrat în redacţie la 11.II.1965

Indicele de clasificare: 615.32 Datura stromonium

RECENZIE

PROGRESE RECENTE ÎN TERAPEUTICA MEDICALĂ

Sub redacţia : **Şt. Berceanu şi Carli Marcu**

390 p., Ed. medicală, Bucureşti, 1965

Lucrarea, editată recent de Editura Medicală, cuprinde o culegere de materiale care tratează despre problemele actuale ale terapeuticei scrise de cadre de cea mai înaltă calificare pentru a înlesni documentarea specialiştilor. Întregul material este grupat în trei mari capitole: „Probleme de orientare generală", „Actualităţi de farmacoterapie" şi „Actualităţi de terapeutică medicală".

În cadrul problemelor de orientare generală acad. N. Gh. Lupu şi Şt. Berceanu prezintă articolul de mare interes „Orientări şi perspective în terapeutica medicală actuală". Se subliniază imensele progrese realizate în terapia bolilor interne datorită eforturilor făcute pe scară largă de cercetătorii din clinici şi laboratoarele de producţie a medicamentelor. Aceasta a avut ca rezultat scăderea numărului îmbolnăvirilor, ca şi atenuarea gravităţii bolilor care au dus la o scădere generală a morbidităţii şi mortalităţii. Pe de altă parte se arată şi unele aspecte negative cum ar fi declanşarea unor noi forme de patologie datorită aplicării unor medicamente noi sau chiar agravarea bolilor existente prin folosirea nepotrivită a acestor medicamente. Autorii ajung la concluzia că este necesar să se aprofundeze problemele de etiogenie şi patogenie şi să se lărgească mijloacele terapeutice prin dezvoltarea cercetărilor cu caracter fundamental.

„Structura chimică şi activitatea farmacodinamică" este un alt subiect cu caracter general în care conf. Carli Marcu arată însemnătatea relaţiilor dintre structură şi activitatea biologică a medicamentelor pe baza datelor recente.

În partea a doua figurează o serie de articole cum sînt: „Medicaţia actuală vasodilatoare şi hipocolesterolemiantă" de Carli Marcu şi E. Manolescu, „Stadiul actual al antibioterapiei şi chimioterapiei" de I. Zamfirescu, „Medicaţia anticoagulantă actuală în medicina internă" de R. Geib, „Terapia hormonală actuală în medicina internă" de Mariana Stan şi Şt. Berceanu.

De asemenea semnalăm articolul „Enzime noi în terapeutică" în care autorii D. Dobrescu şi M. Manuchian prezintă terapia enzimatică, care s-a dezvoltat o dată cu creşterea cunoştinţelor asupra intervenţiei enzimelor în procesele patologice, şi articolul „Medicamente cu acţiune prelungită" de D. Winter, în care se arată avantajele prelungirii acţiunii medicamentelor şi metodele obţinerii unui efect de durată. În continuare — o succintă prezentare a principalelor medicamente din această categorie.

În partea care se referă la actualităţile de terapeutică medicală se întîlnesc o serie de materiale privind anumite boli: „Bazele actuale şi principiile de tratament în insuficienţa respiratorie cronică" (Carmen Racoveanu şi Al. Jelea), „Tratamentul actual al cardiopatiei coronariene" (Viorica Dobreanu-Enescu), „Tratamentul actual al insuficienţei circulatoare acute" (M. Constantineanu), „Aspecte actuale ale terapiei de protecţie gastrică" (A. Pappo), „Concepţii şi metode actuale în terapia sindroamelor de insuficienţă medulopoetică" (Mariana Gociu şi Şt. Berceanu), „Tratamentul actual al tulburărilor hidroelectrice şi al dezechilibrului acido-bazic" (V. Maximilian), „Metode actuale de tratament în bolile alergice" (I. Gr. Popescu).

Materialele sînt prezentate la un înalt nivel, pe baza studierii unei largi bibliografii, din care nu lipsesc cercetările cele mai actuale. Consultarea acestei valoroase lucrări poate fi deosebit de utilă farmaciştilor.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Contribuţii la studiul speciei *Ammi majus* L. aclimatizată

MARCELA GHEORGHIU, MARGARETA PAVEL, ELENA TARPO, O. CONTZ, A. GRINŢESCU, VIORICA GEORGESCU

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Ammi majus L., specie originară din Egipt, a fost utilizată încă de acum cîteva sute de ani pentru tratamentul unor boli de pigmentaţie (vitiligo) (1) şi mai recent în alopecie (2).

Activitatea extractelor de *Ammi majus* L. se datoreşte furanocumarinelor pe care le conţine (3, 4).

Datorită atenţiei acordate în ultimul timp furanocumarinelor, ca agenţi fotosensibilizatori cu aplicaţii variate în bolile de piele, am luat în studiu această plantă, în vederea introducerii ei în terapeutica noastră.

În acest scop, am trecut la aclimatizarea plantei pe terenul Staţiunii experimentale de plante medicinale a I.C.S.M.C.F. folosind seminţe de la Grădina botanică din Cluj în vederea obţinerii materialului necesar definitivării cercetărilor chimice şi farmacodinamice, cît şi obţinerii materialului de înmulţire în vederea unei eventuale cultivări pe suprafeţe întinse a acestei plante.

În articolul de faţă, prezentăm rezultatele cercetărilor noastre întreprinse pentru studierea condiţiilor optime agrobiologice, adică influenţa perioadei de însămînţare şi a factorilor climaterici asupra producţiei de fructe la hectar, în corelaţie cu conţinutul în furanocumarine.

În continuare, ne-am orientat cercetările asupra repartizării furanocumarinelor în diferitele organe ale plantei în decursul unei perioade de vegetaţie, pentru a putea determina, astfel, care este organul cel mai bogat în principii active, precum şi momentul optim de recoltare.

Studiile cantitative s-au efectuat simultan cu cele cromatografice întreprinse pentru identificarea furanocumarinelor din plantă.

Ammi majus L. este o plantă anuală din familia *Umbelliferae*. În condiţiile pedoclimatice de la Staţiunea experimentală de plante medicinale a I.C.S.M.C.F., planta poate atinge în medie, înălţimea de 1,00 m. Tulpina este cilindrică, cu 7—10 ramificaţii, ce poartă în medie 45 de umbele de diferite mărimi. Frunzele sînt tripenate : cele inferioare au lobii terminali lanceolaţi, iar cele superioare au lobii terminali liniari şi crestaţi pe margine (5). Umbelele principale au un peduncul lung, în medie de 10 cm cu un diametru de 18 cm şi cu un număr de 60 de umbelule. Florile sînt mici, cu petale albe. Fructul, o diachenă de circa 2 mm lungime şi 1,2 mm lăţime.

Semințele au greutatea absolută în medie de 0,8 g, iar facultatea germinativă de 60%, avînd nevoie pentru germinare de 15—20 de zile, la temperatura de 25—30°.

Pentru a stabili metoda de cultură, plantele s-au însămînțat în două epoci : în pragul iernii și primăvara timpuriu.

Semănatul în pragul iernii s-a făcut la sfîrșitul lunii noiembrie, în teren pregătit din toamnă manual, în rînduri la 0,50 m distanță, cu sămînță obținută la stațiune, la adîncimea de 1,5 cm, normal la hectar fiind socotită de 1,5 kg.

Plantele au răsărit la începutul lunii aprilie, perioada de la însămînțare pînă la răsărire fiind de circa 130 de zile.

Fazele de dezvoltare, ținînd cont de data răsăririi, sînt următoarele :

— formarea rozetei s-a produs după 15 zile de la răsărire ;
— formarea tulpinei după 53 de zile ;
— apariția mugurilor florali după 63 de zile ;
— înflorirea după 73 de zile ;
— fructificarea după 100 de zile ;
— perioada de vegetație 110 zile.

Observațiile făcute în timpul perioadei de vegetație au arătat că plantele au răsărit și s-au dezvoltat neuniform variind ca înălțime de la 90 la 120 cm. Numărul ramurilor de la 7 la 12, numărul umbelelor de la 14 la 57.

După apariția primelor flori, s-a observat o virozare masivă a plantelor, care a avut drept consecință o fructificare mai slabă.

Maturizarea umbelelor pe o plantă nu este concomitentă și se face etajat, iar fructele coapte cad foarte ușor, datorită intemperiilor, fapt pentru care recoltarea trebuie făcută eșalonat sau cînd majoritatea umbelelor au ajuns la maturitate.

Potrivit datelor obținute de noi, recolta medie de la o umbelă slab dezvoltată a fost de 0,485 g ; de la o umbelă mijlocie, de 0,691 g și de la o umbelă foarte dezvoltată de 1,666 g. Recolta de fructe de la o plantă slab dezvoltată este în medie de 2,950 g ; de la o plantă cu dezvoltare mijlocie de 18,00 g, iar de la o plantă bine dezvoltată 33,6 g. Producția de fructe la plantele însămînțate în toamnă, obținută la stațiune, a fost de 548 kg la hectar.

Semănatul în primăvară s-a făcut la sfîrșitul lunii martie, în teren săpat adînc din toamnă și pregătit în primăvară printr-o ușoară mobilizare cu sapa, urmată de o nivelare cu grebla. Distanța, cantitățile și modul de însămînțare au fost la fel ca la plantele însămînțate în pragul iernii. Plantele au răsărit cu două zile mai tîrziu față de precedentele, perioada de la însămînțare pînă la răsărire fiind de 18 zile.

Fazele de dezvoltare după datele observațiilor noastre sînt următoarele :

— formarea rozetei după 22 de zile ;
— formarea tulpinii după 50 de zile ;
— apariția mugurilor florali după 59 de zile ;
— înflorirea după 67 de zile ;
— fructificarea după 97 de zile ;
— perioada de vegetație 127 de zile.

Observaţiile făcute în cursul perioadei de vegetaţie au arătat că plantele au răsărit şi s-au dezvoltat uniform, însă în perioada de înflorire virozarea a fost mai puternică decît la plantele însămînţate în pragul iernii.

Potrivit datelor obţinute, recolta medie de la o umbelă slab dezvoltată a fost de 0,366 g, de la o umbelă mijlocie de 0,583 g, iar de la o umbelă foarte dezvoltată de 0,967 g. Recolta de fructe de la o plantă slab dezvoltată este în medie de 2,00 g, de la o plantă cu dezvoltare mijlocie de 9,100 g, iar de la o plantă puternic dezvoltată de 16,350 g. Producţia de fructe a fost de 341 kg la hectar, cu circa 38% mai mică decît la plantele însămînţate în pragul iernii.

După cum am arătat mai sus, unul din obiectivele noastre a fost să determinăm influenţa perioadei de însămînţare asupra producţiei de fructe la hectar, corelată cu conţinutul în principii active. În acest scop, am dozat furanocumarinele din fructele verzi, din fructele coapte şi din umbele (organele plantei citate în literatură ca cele mai bogate în aceste substanţe), recoltate de la plantele semănate în pragul iernii şi de la cele semănate primăvara.

Pentru determinarea conţinutului în furanocumarine, am aplicat metoda de dozare gravimetrică pusă la punct de unii dintre noi (6). Aceasta s-a aplicat în continuare şi pentru celelalte determinări necesare.

Rezultatele obţinute sînt consemnate în tabelul I.

Tabelul I

Conţinutul în furanocumarine al plantelor semănate în pragul iernii şi primăvara

Nr. crt.	Organul	Perioada de însămînţare	
		În pragul iernii (g% furanocumarine)	Primăvara (g% furanocumarine)
1	Fructe verzi	1,66	1,53
2	Fructe coapte	1,72	1,60
3	Umbele cu fructe	1,14	1,00

Din rezultatele reprezentate în tabelul I reiese că perioada de însămînţare influenţează conţinutul în principii active, deoarece fructele şi umbelele, indiferent de stadiul lor de dezvoltare, recoltate de la plantele semănate în pragul iernii, sînt mai bogate cu circa 10% în furanocumarine decît fructele şi umbelele de la plantele semănate primăvara.

Corelînd valorile obţinute pentru producţia de kilograme fructe la hectar şi cele pentru conţinutul în furanocumarine, se constată că producţia cea mai mare în furanocumarine la hectar se obţine de la plantele însămînţate în pragul iernii (9,036 kg furanocumarine la hectar faţă de 5,456 kg la hectar).

De asemenea, din tabelul I mai reiese că fructele coapte sînt mai bogate în furanocumarine decît cele verzi.

În continuarea studiilor noastre, influenţa factorilor climaterici dintr-o perioadă de vegetaţie a fost demonstrată prin determinarea conţinutului în furanocumarine din rădăcinile, tulpinile, frunzele, umbelele, fructele verzi şi fructele coapte de la plantele produse în doi ani agricoli : 1963 şi 1964. Anul 1963 a fost, în general, un an secetos, cu temperaturi ridicate, în

special în lunile iulie şi august, în timp ce în 1964 în aceleaşi luni vremea a fost ploioasă, cu variaţii mari de la zi la noapte.

Rezultatele dozărilor sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Conţinutul în furanocumarine al plantelor recoltate în anii 1963 şi 1964

Nr. crt.	Organe	Anul agricol	
		1963 (g% furanocumarine)	1964 (g% furanocumarine)
1	Rădăcină	0,39	0,41
2	Tulpină	0,33	0,30
3	Frunze	0,69	0,79
4	Umbele înflorite	1,80	1,62
5	Fructe verzi	1,72	2,25
6	Fructe coapte	1,66	2,43

Din rezultatele prezentate în tabelul II se poate trage concluzia că un regim hidrologic mai bogat, aşa cum a fost cazul în lunile iulie şi august ale anului 1964, adică exact în perioada de coacere a fructelor, influenţează favorabil conţinutul fructelor în furanocumarine.

Pentru a determina care este organul cel mai bogat în principii active, precum şi pentru a stabili momentul optim de recoltare, am studiat repartiţia cantitativă a furanocumarinelor în diferite organe ale plantei *Ammi majus* L., recoltate de la plante tinere (luna mai-iunie), de la plante mature (iulie-august) şi de la cele rămase după recoltarea fructelor.

Dozările de furanocumarine făcute în acest scop ne-au condus la rezultatele din tabelul III.

Tabelul III

Repartiţia cantitativă a furanocumarinelor în diverse organe în timpul unei perioade de vegetaţie

Nr. crt.	Organul	Stadiul de dezvoltare		
		Plante tinere (g% furanocumarine)	Plante mature (g% furanocumarine)	Plante rămase după recoltare (g% furanocumarine)
1	Rădăcină	0,66	0,39	0,30
2	Tulpini fără ramuri	0,49	0,33	0,27
3	Tulpini cu ramuri	0,79	0,30	—
4	Frunze bazilare	1,06	—	—
5	Frunze superioare	1,12	0,69	—
6	Umbele	1,14	1,80	0,33
7	Fructe verzi	—	2,25	—
8	Fructe coapte	—	2,33	—

Rezultatele redate în tabelul III arată că :

— furanocumarinele se află repartizate în toate organele plantei ;

— cantitatea de furanocumarine are o valoare maximă la începutul perioadei de vegetaţie, pentru rădăcini, tulpini — cu sau fără ramuri şi

frunze —, după care conţinutul în aceste organe descreşte continuu, pînă la sfîrşitul perioadei de vegetaţie ;

— conţinutul în furanocumarine din umbele creşte pînă cînd fructele se maturizează. După maturizarea fructelor conţinutul în furanocumarine din umbele descreşte simţitor ;

— organele cele mai bogate în furanocumarine sînt fructele mature.

Pentru a stabili momentul optim de recoltare din datele tabelului III, corelate cu rezultatele reprezentate în tabelul I, reiese că fructele, organul cel mai bogat în furanocumarine, trebuie recoltate atunci cînd ating stadiul de maturare.

Pentru a identifica furanocumarinele din plantă, determinările cantitative, ale căror rezultate sînt concretizate în tabelele I—III au fost dublate de studiile cromatografice efectuate pe materialul obţinut la dozările gravimetrice.

Materialele respective dizolvate în cloroform au fost cromatografiate pe hîrtie SS 2 043 B (30 × 10 cm), alături de xantotoxină şi isopimpinelină ca substanţe de referinţă. Au fost alese aceste două furanocumarine ca substanţe etalon de control, deoarece, într-o lucrare anterioară, noi am stabilit că xantotoxina şi isopimpinelina sînt furanocumarinele cele mai larg răspîndite în planta aclimatizată la noi (6).

După irigare, timp de 4 ore, prin tehnica ascendentă, cu alcool 50% (6), cromatogramele examinate în lumina ultravioletă au prezentat toate, în mod constant, 3 spoturi, dintre care unul de culoare galbenă-deschis, corespunzătoare xantotoxinei (Rf = 0,76), al doilea galbenă-maroniu (Rf = 0,82), corespunzătoare isopimpinelinei, iar al treilea de culoare violet (Rf = 0,89), corespunzînd unei substanţe balast care nu face parte din clasa furanocumarinelor.

CONCLUZII

În urma studiilor agrobiologice, fitochimice şi cromatografice, efectuate asupra speciei *Ammi majus* L., aclimatizată la Staţiunea experimentală a I.C.S.M.C.F. se pot trage următoarele concluzii :

1. Specia *Ammi majus* L., originară din Egipt, a fost aclimatizată în ţara noastră în condiţiile pedoclimatice de la Staţiunea experimentală de plante medicinale a I.C.S.M.C.F.

2. S-a stabilit modul de cultură al speciei şi îndeosebi epoca optimă de însămînţare. Plantele însămînţate în pragul iernii dau cea mai mare producţie de fructe la hectar. Fructele obţinute de la plantele însămînţate în pragul iernii au cel mai mare conţinut în furanocumarine.

3. Un regim hidrologic bogat în perioada de coacere a fructelor favorizează creşterea conţinutului în furanocumarine din fructe.

4. Toate organele plantei conţin două furanocumarine : xantoxina şi isopimpinelina.

5. Fructele sînt organele cele mai bogate în furanocumarine, iar momentul optim de recoltare este atunci cînd ele ating maturitatea fiziologică.

6. Fructele mature constituie materia primă cea mai bună pentru extracţia principiilor active în vederea industrializării lor.

BIBLIOGRAFIE

1. TROJANEK J., HODKORA J. — *Planta Medica*, 1961, vol. 9, nr. 2, p. 200.
2. SIDI G., BOURGEOIS-SPINASSE J. — *Presse méd.*, 1955, vol. 63. p. 458.
3. FAHMY J. R.. ABU SHADY H. — *Quart J. Pharm. Pharmacol.*, 1948, nr. 21, p. 499.
4. HORHAMMER L., WAGNER H. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1962, vol. 102. p. 79.
5. KIBALCIC, NIKONOV K., CIORNOBOI P., IVAȘIC N. — *Med. Promîşlenosti (Mosk.)*, 1960, nr. 12, p. 23.
6. TARPO E., GHEORGHIU M., CONTZ O. — *Farmacia (Buc.)*, (sub tipar).
7. AKACIC S., KUSTRAK D., PORJE B. — *Planta Medica*, 1961, nr. 9, p. 70 ; Ibid., 1960, nr. 8, p. 203.

Articol intrat în redacţie la 27.I.1965

Indicele de clasificare : 615.32 Ammi majus L.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Conținutul în alcaloizi totali al tulpinilor de *Datura sp.*

G. RÁCZ, C CSEDŰ

Lucrare efectuată la Catedra de farmacognozie a Institutului de medicină și farmacie din Tîrgu-Mureș

Coiciu și colab. (2) au arătat că prin recoltarea exclusivă a frunzelor mature de mătrăgună (*Atropa belladonna* L.) rămîn nevalorificate 2/3 din masa verde. Aceiași autori au stabilit că pe traiectul tulpinii, conținutul în alcaloizi crește pe măsură ce ne apropiem de partea apicală (de la 0,23 pînă la 0,92%). Constatări similare au fost făcute de Ollson (4) și Mateescu (3) la laur (*Datura stramonium* L. și alte specii) și de Bujor și colab. (1) la măselariță (*Hyoscyamus niger* L.).

Într-o lucrare anterioară (6) am arătat că prin pulverizarea tulpinilor uscate de mătrăgună se pot obține fragmente bogate și fragmente sărace în alcaloizi ; prin separarea acestora din urmă, conținutul relativ în alcaloizi al produsului poate fi mărit cu 50—250%.

Pornind de la aceste cercetări, ne-am propus să urmărim conținutul în alcaloizi totali din tulpinile diferitelor specii de laur *(Datura sp.)*, în funcție de diametrul lor și să încercăm apoi separarea fragmentelor mai sărace în alcaloizi, pentru a obține o pulbere cu un conținut relativ ridicat în alcaloizi, care poate servi apoi ca materie primă pentru obținerea atropinei sau a unor preparate farmaceutice.

Material și metodă. Probele au provenit din Grădina de plante medicinale a Institutului de medicină și farmacie din Tîrgu Mureș. Părțile aeriene au fost recoltate de două ori, la 10 iulie și 30 august 1963. După îndepărtarea frunzelor, tulpinile au fost uscate în condiții obișnuite. S-au separat apoi internodiile pe etaje, începînd cu prima ramificație. Materialul uscat a fost măcinat cu ajutorul unui pulverizator electric tip „Excelsior", cu 50 de turații pe secundă. Printr-o sită cu diametrul ochiurilor de 0,315 mm am separat apoi pulberea în două : în fragmente mari și în pulbere fină.

Pentru determinarea conținutului în alcaloizi totali am utilizat o metodă elaborată anterior (5), modificată apoi în vederea determinărilor în serii.

Descrierea metodei. Din proba de analizat, pulverizată și uscată timp de 1 oră la 60°, se cîntăresc exact 2 g. Se introduc într-un balon de 50 ml, se adaugă 30 ml eter (lipsit de peroxizi), apoi 0,2 ml soluție concentrată de amoniac, picătură cu picătură, agitînd conținutul balonului. Balonul se astupă, se lasă în repaus aproximativ 12 ore, agitîndu-se de cîteva ori prin mișcări circulare. Soluția extractivă se aduce cantitativ, prin spălări, într-un cilindru gradat, filtrîndu-se prin vată, în așa fel ca volumul final să fie de 40 ml. Soluția eterică se trece într-un balon de 100 ml printr-un tub cromatografic (lungimea de cca. 12 cm, diametrul de cca. 0,6 cm), în care s-au introdus, peste puțină vată, 8 g sulfat de sodiu uscat. Coloana cromatografică se spală cu 10 ml eter (lipsit de peroxizi). Eterul se îndepărtează pe baia de apă. Balonul cu reziduul obținut se ține timp de 1 oră la temperatura de 100—105°. După răcire se adaugă 10 ml acid sulfuric n/100, apoi 5 ml cloroform și se agită ușor pînă la dizolvarea reziduului. Cloroformul se îndepărtează pe baia de apă. Conținutul balonului se introduce într-o pîlnie de separare, se spală întîi cu 10 ml eter (lipsit de peroxizi), apoi cu 5 ml apă, iar stratul apos se reintroduce în balonul inițial. Se titrează excesul de acid sulfuric cu hidroxid de potasiu n/100 în prezența indicatorului compus din 15 părți roșu de metil (soluție 0,1%) și 1 parte albastru de metilen (0,1%) pînă la colorație verzuie. Se face o probă martor întrebuințîndu-se volumul total de eter cu care s-a lucrat.

După ce s-a scăzut valoarea probei martor se calculează rezultatul. 1 ml acid sulfuric n/100 corespunde la 0,002 89 g alcaloizi totali exprimați în hiosciamină.

Am dozat conținutul în alcaloizi la cîte două exemplare de *D. stramonium, D. stramonium* var. *inermis* (Jacq.) Timm., *D. stramonium* var. *tatula* (L.) Tarr. și *D. innoxia* Mill., cultivate în împrejurări similare.

Rezultate. Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul I.

Analizînd valorile cuprinse în tabel putem ajunge la următoarele constatări :

1. Conținutul procentual în alcaloizi crește în tulpini pe măsură ce ne apropiem de vîrf, respectiv este mai mare la începutul perioadei de vegetație decît spre sfîrșitul acesteia.

2. Prin pulverizare și cernere se poate obține o pulbere relativ mai bogată în alcaloizi. Deosebirea procentuală între conținutul în alcaloizi din fragmentele mai mari și cele mai mici, în favoarea ultimelor este cu atît mai pronunțată cu cît ne apropiem de vîrf, ajungînd în condițiile specificate mai sus pînă la 210%.

3. Prin această metodă se poate obține o materie primă cu un conținut în alcaloizi totali de peste 0,30%.

Tabelul 1

Specia și data recoltării	Poziția internodiilor deasupra primei ramificații (diametrul în cm)	Greutatea probei (g)	Conținutul în alcaloizi		
			Fragmente mari (%)	Fragmente mici (%)	Diferențe (%)
D. stramonium 10.VII.1963	Sub prima ramificație 1,5	5,0	0,17	0,21	23
	Internodiul 1—2 1,2	1,8	0,17	0,18	6
	Internodiul 2—3 0,5	1,5	0,17	0,20	17
D. stramonium 30.VIII.1963	Sub prima ramificație 2,5	12,5	0,14	0,14	0
	Internodiul 1—2 1,5	17,0	0,13	0,20	53
	Internodiul 2—3 1,0	14,4	0,11	0,21	90
	Internodiul 3—4 0,8	15,0	0,13	0,21	61
	Internodiul 4—5 0,6	15,0	0,17	0,25	47
	Internodiul 5—6 0,5	10,5	0,21	0,50	137
D. inermis 10.VII.1963	Sub prima ramificație 1,5	9,0	0,14	0,25	78
	Internodiul 1—2 1,2	5,8	0,17	0,20	17
	Internodiul 2—3 1,2	8,0	0,18	0,26	44
	Internodiul 3—4 1,0	6,7	0,14	0,26	85
	Internodiul 4—5 0,5	5,5	0,26	0,37	42
D. inermis	Sub prima ramificație 2,1	21,0	0,14	0,14	0
	Internodiul 1—2 1,8	25,0	0,13	0,26	100
	Internodiul 2—3 1,2	23,0	0,13	0,20	53
	Internodiul 3—4 0,8	19,5	0,10	0,31	210
	Internodiul 4—5 0,7	17,0	0,13	0,26	100
	Internodiul 5—6 0,7	15,2	0,14	0,28	100
	Internodiul 6—7 0,5	14,3	0,14	0,27	92
	Internodiul 7—8 0,5	7,5	0,14	0,26	85
	Internodiul 8—9 0,5	7,0	0,13	0,31	138
	Internodiul 9—10 0,5	5,6	0,13	0,27	107
D. tatula 10.VII.1963	Sub prima ramificație 0,8	4,2	0,17	0,18	6
	Internodiul 1—2 0,5	3,7	0,14	0,36	157

Tabelul I (continuare)

Specia şi data recoltării	Poziţia internodiilor deasupra primei ramificaţii (diametrul în cm)	Greutatea probei (g)	Conţinutul în alcaloizi: Fragmente mari (%)	Fragmente mici (%)	Diferenţe (%)
D. tatula 30.VIII.1963	Sub prima ramificaţie 0,8	13,5	0,13	0,28	115
	Internodiul 1—2 0,5	8,5	0,11	0,25	127
	Internodiul 2—3 0,5	8,8	0,11	0,28	144
D. innoxia 10.VII.1963	Sub prima ramificaţie 2,5	20,5	0,18	0,30	66
	Internodiul 1—2 1,2	11,5	0,18	0,30	66
	Internodiul 2—3 1,2	12,5	0,18	0,24	33
	Internodiul 3—4 1,0	16,5	0,25	0,26	4
	Internodiul 4—5 0,5	12,0	0,25	0,30	20
	Internodiul 5—6 0,5	6,5	0,26	0,50	91
D. innoxia 30.VIII.1963	Sub prima ramificaţie 1,8	22,5	0,11	0,20	81
	Internodiul 1—2 1,3	21,0	0,13	0,17	30
	Internodiul 2—3 0,8	13,8	0,11	0,21	90
	Internodiul 3—4 0,8	9,0	0,14	0,26	85
	Internodiul 4—5 0,5	8,6	0,17	0,28	64
	Internodiul 5—6 0,5	11,6	0,11	0,30	72
	Internodiul 6—7 0,5	12,0	0,28	0,43	53

BIBLIOGRAFIE

1. BUJOR O., RETEZEANU M., MIHĂILESCU-FIREA S., CONSTANTINESCU C. — Cercetări în legătură cu conţinutul în alcaloizi al speciei *Hyoscyamus niger*, Comunicări de botanică. 1963, vol. 2, partea a II-a, p. 291.
2. COICIU E., ŞTEFĂNESCU A., RÁCZ G., CSEDŐ C. — Contribuţii la valorificarea raţională a culturilor de mătrăgună (*Atropa belladonna* L.), Comunicările Academiei R.P.R., 1957, vol. 7. nr. 2, p. 227.
3. MATEESCU E. — Cercetări asupra răspîndirii alcaloizilor în diferitele organe ale unor specii de laur, Comunicările Academiei R.P.R., 1961, vol. 9, nr. 5, p. 559.
4. OLLSON O. — Distribution of alkaloides in solanaceous plants, *Farm. Rev. (Stockh.)*, 1950, vol. 49, p. 617.
5. RÁCZ G., CSEDŐ C. — Metodă microchimică de determinare a alcaloizilor totali din mătrăgună (*Atropa belladonna* L.), *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1958, vol. 4, nr. 1, p. 36.
6. RÁCZ G., CSEDŐ C. — O nouă posibilitate de valorificare raţională a culturilor de mătrăgună (*Atropa belladonna* L.), *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1959, vol. 5, nr. 3, p. 309.

Articol intrat în redacţie la 5.I.1965. Indicele de clasificare: 615.784.21—015.13

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

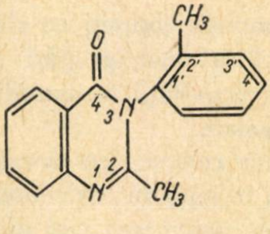
Cercetări în seria chinazolonelor. II. Condensarea unor 2-alchil-3-N-arilchinazolin-4-one cu cloralul

V. ZOTTA, ANA BERECHET, VIORICA ISBĂŞOIU, JANA SOARE, ELENA GRIGORESCU, EUGENIA CONSTANTINESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie farmaceutică, I.M.F., Bucureşti

Începînd din 1955, cînd Gurjal şi colab. (1) pun în evidenţă, la unii derivaţi de chinazolonă, o acţiune hipnotică puternică, comparabilă cu a derivaţilor barbiturici, această serie este în atenţia a numeroşi cercetători. J. Klosa (2), S. Petersen (3) şi alţii remarcă, la unii compuşi, o acţiune anticonvulsivantă netă, dar cu toate că seria chinazolonelor a fost minuţios cercetată, pînă în prezent nu s-au putut stabili relaţii precise între structura chimică şi acţiunea farmacodinamică, aşa cum s-au stabilit la derivaţii barbiturici ; trebuie remarcat că pentru prima oară o clasă de compuşi cu caracter bazic intră în concurenţă cu derivaţii acidului barbituric.

După datele din literatură (4, 5), se pare că activitatea hipnotică cît şi cea anticonvulsivantă sînt legate de felul şi de poziţia unui număr mic de substituenţi şi diferiţi cercetători, aducînd modificări în structura chimică, încearcă să separe cele două acţiuni una de alta.



Methaqualonul

Luînd ca bază de cercetare 2-metil-3-(o-tolil)-chinazolin-4-ona, Methaqualon-ul care a fost folosit şi ca termen de comparaţie în ceea ce priveşte acţiunea, şi în urma unor modificări de structură şi schimbări de substituenţi pe nucleul de bază, s-a ajuns la unele concluzii, dintre care notăm pe cele mai importante şi anume :

— Ciclul aromatic legat la azotul din poziția 3 de pe nucleul chinazolonic este absolut necesar, substituenții de pe acest ciclu avînd un rol preponderent în delimitarea acțiunii farmacodinamice.

Radicalul metil legat la carbonul 2′ este important, dar prezența sa nu este imperios necesară pentru menținerea activității farmacodinamice. Substituirile pe același nucleu aromatic la carbonii 2′, 3′ sau 4′ cu atomi de halogen, grupări nitro, hidroxi, trifluormetil, amino etc. conduc la substanțe cu aceeași acțiune hipnotică sau chiar mai mare decît a Methaqualon-ului. Derivații substituiți cu clor sau fluor la carbonul 4′ au acțiune hipnotică și anticonvulsivantă foarte puternică. Aceiași substituenți la carbonul 3′ imprimă o acțiune hipnotică mare, scad foarte mult toxicitatea și, ceea ce considerăm mai interesant, la acești produși acțiunea anticonvulsivă este aproape nulă. Substituirile în aceleași poziții cu grupări alcooxi, fenoxi, acilamino, dietilamino fac să scadă mult sau chiar să dispară activitatea.

— Pentru a face să iasă în evidență acțiunea anticonvulsivă cu scăderea sau suprimarea acțiunii hipnotice sînt necesari alți substituenți la carbonul 2, în special substituenți aril-etil sau stiril, obținuți prin condensarea 2-metil-chinazolonelor cu aldehidele aromatice. Compușii cu substituenți β-piridil-etenil la carbonul 2 au cea mai mare acțiune anticonvulsivă și cea mai mică toxicitate.

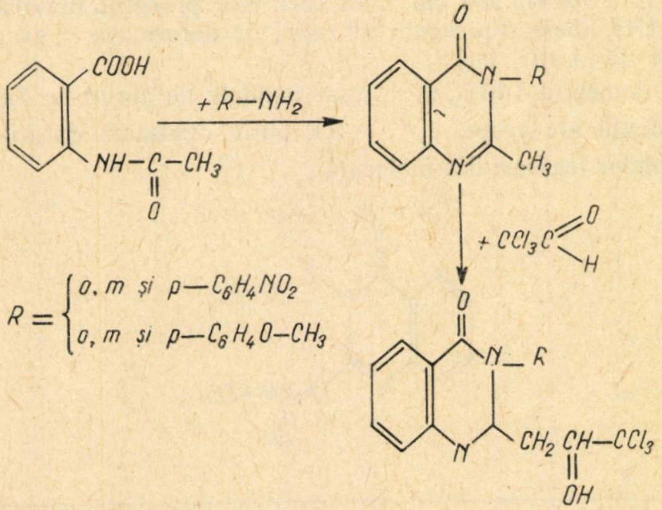
În continuarea lucrărilor noastre anterioare (6) în seria chinazolin-4-onelor și ținînd seama de unele observații asupra relațiilor dintre structura chimică și acțiunea farmacodinamică expuse mai sus, în lucrarea de față ne-am propus :

— Să preparăm o serie de 2-metil-3-N-arilchinazolin-4-one, la care să grefăm pe nucleul arilic, în diferite poziții, grupări nitro, care, după cum am văzut, au efect favorabil în ceea ce privește acțiunea hipnotică și grupări metoxi.

— Să condensăm compușii obținuți cu cloralul, pentru a vedea dacă introducerea la carbonul 2 a unor grupări puternic electronegative au influență favorabilă asupra activității farmacodinamice, dirijînd-o spre una din cele două acțiuni menționate.

Ideea condensării unor compuși cu cloralul, pentru a le mări acțiunea hipnotică sau pentru a le micșora toxicitatea, nu este nouă și a condus, deseori, la medicamente mai active sau mai puțin toxice, dintre care menționăm cloraloza, cloralcloretona, amilencloral etc. K. H. Boltze, H. D. Dell și colab. (4) au condensat cloralul chiar cu Methaqualon-ul, obținînd 2-(γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-(o-tolil)-chinazolin-4-ona cu activitate anticonvulsivantă. Am considerat că este interesant să reunim în aceeași moleculă, cloralul cu alți compuși din clasa chinazolonelor, pentru a obține o serie de derivați de 2-(γ-triclor-β-hidroxipropril)-3-N-arilchinazolin-4-one- și a li se studia apoi acțiunea farmacodinamică.

În această lucrare, prezentăm sinteza a şase compuşi noi, necunoscuţi în literatura de specialitate pe care am putut să o cercetăm, obţinuţi după schema alăturată.



Asupra acestor compuşi au fost executate determinările cantitative necesare.

Analiza spectrală în I.R. * a confirmat constituţia produşilor sintetizaţi. Redăm unul din spectrele obţinute, celelalte fiind asemănătoare :

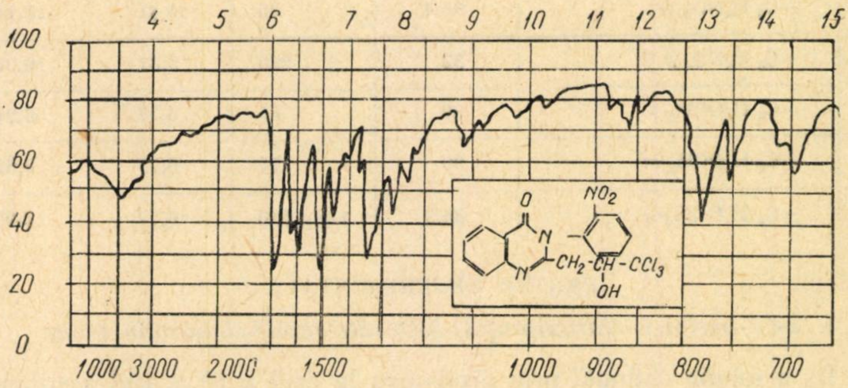


Fig. 1

— Frecvenţa vibraţiei de valenţă a legăturii -C-Cl apare la 750 cm^{-1}.

— Bandele de absorbţie datorită vibraţiilor de deformaţie ale grupei hidroxil secundar sînt prezente la 1 118 cm^{-1} şi la 1 280 cm^{-1}.

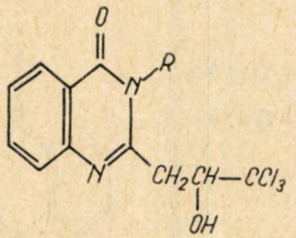
---

* Determinările au fost efectuate cu un spectrofotometru infracord Perkin-Elmer pentru infraroşu de către dr. M. Sterescu de la I.C.C.F., Bucureşti, căruia îi aducem mulţumiri.

— În domeniul 1 525 cm^{-1} apare o bandă de absorbţie a vibraţiei de valenţă a grupei $-NO_2$. A doua bandă de vibraţie apare la 1 345 cm^{-1}.

— Bandele de absorbţie a vibraţiei de valenţă a legăturii C-H din $-CH_2$ apar la 2 800—3 300 cm^{-1}, în care este probabil înglobată şi vibraţia grupei -OH libere. Frecvenţa vibraţiei de deformaţie a grupei C-H din $-CH_2$ apare la 1 465 cm^{-1}.

— În domeniul 1 675 cm^{-1}, apar bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupei $>C = O$, puţin deplasată datorită unei conjugări a dublelor legături din moleculă.



Nr.	R	Rd%	P.t.	N%	
				Calculat	Găsit
I	$-C_6H_4NO_2$-*o*	37	115	9,81	10,07
II	$-C_6H_4NO_2$-*m*	35,4	95	9,81	10,11
III	$-C_6H_4NO_2$-*p*	32	220	9,81	10,01
IV	$-C_6H_4OCH_3$-*o*	32	65	6,77	6,94
V	$-C_6H_4OCH_3$-*m*	30	71	6,77	6,84
VI	$-C_6H_4OCH_3$-*p*	34,3	128—130	6,77	7,05

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *2-(γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-(o-nitrofenil)-chinazolin-4-ona*

La o soluţie obţinută prin dizolvarea la cald a 10 g acid acetilantranilic în 210 ml xilen se adaugă 7,7 g (1 mol) o-nitroanilină şi 4,2 g (0,5 mol) PCl_3 în 20 ml xilen şi se încălzeşte la reflux timp de 2,5 ore. După răcire, produsul solid obţinut se tratează cu 100 ml soluţie $NaHCO_3$ 10% şi se extrage la cald cu 100 ml xilen (agitare şi fierbere la reflux timp de 30 de minute). După separarea stratului xilenic şi alungarea solventului la vid, produsul rezultat, 7 g 2-metil-3-(o-nitrofenil)-chinazolin-4-ona cu p.t. = 170° (4) se tratează cu 3,65 g (1 mol cloralhidrat în 100 ml) xilen şi se fierbe la reflux timp de 1,5 ore. Se filtrează fierbinte şi se alungă xilenul. Se obţin 3,5 g (Rd 37%, produs I, alb-gălbui, cu

p.t. = 115° (etanol), solubil în acetonă, eter, solubil la cald în apă şi în cloroform.

$C_{17}H_{12}O_4N_3Cl_3$ greutatea moleculară = 428,35 — N% { Calculat 9.81; Găsit 10,07 }

II. *2-(γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-(m-nitrofenil)-chinazolin-4-ona*

Urmînd tehnica descrisă la compusul precedent, se condensează 10 g (1 mol) acid acetil-antranilic cu 7,7 g (1 mol) m-nitroanilină, în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) PCl_3 ; se obţine 8,5 g 2-metil-3-(m-nitrofenil)-chinazolin-4-ona cu p.t. = 98—100° (2), care se condensează cu 4,43 g (1 mol) cloralhidrat. Se obţin 4 g (Rd 35,40%) produs II, alb-gălbui, cu p.t. = 95° (etanol), insolubil în apă la rece, solubil la cald.

$C_{17}H_{12}O_4N_3Cl_3$ greutatea moleculară = 428,35 — N% { Calculat 9,81; Găsit 10,11 }

III. *2-γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-(p-nitrofenil)-chinazolin-4-ona*

Prin condensarea a 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 7,7 g (1 mol) p-nitroanilină, în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) PCl_3 după tehnica descrisă pentru compusul I, s-au obţinut 8 g 2-metil-3-(p-nitrofenil)-chinazolin-4-ona, cu p.t. = 190° (4,2), care se condensează cu 4,18 g (1 mol) cloralhidrat. Se obţin 3,45 g (Rd 32%) produs III, alb, cu p.t. = 220° (etanol), solubil în acetonă, cloroform ; solubil la cald în benzen, acid acetic.

$C_{17}H_{12}O_4N_3Cl_3$ greutatea moleculară = 428,35 — N% { Calculat 9,81; Găsit 10,01 }

IV. *2-γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-o-metoxifenil)-chinazolin-4-ona*

Prin condensare a 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 6,9 g (1 mol) o-anisidină, în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) PCl_3 după metoda descrisă pentru compusul I, se obţin 4 g 2-metil-3-(o-metoxifenil)-chinazolin-4-ona cu p.t. = 130° (5) care se condensează în continuare cu 2,5 g (1 mol) cloralhidrat.

Se obţin 2 g (Rd. 32%) produs IV, alb-gălbui cu p.t. = 65° (etanol), solubil în alcool, acetonă, cloroform, eter şi la cald în apă.

$C_{18}H_{15}O_3N_2Cl_3$ greutatea moleculară = 413,36 — N% { Calculat 6,77; Găsit 6,94 }

V. *2-(γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-m-metoxifenil)-chinazolin-4-ona*

Urmînd tehnica descrisă la produsul I, se condensează 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 6,9 g (1 mol) m-metoxianilină în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) PCl_3 ; se obţin 4,5 g 2-metil-3-(m-metoxifenil)-chinazolin-4-ona, cu p.t. = 150° (5), care se condensează, în continuare, cu 2,80 g (1 mol) cloralhidrat.

Se obţin 2,20 g (Rd. 30%) produs V, alb-gălbui, cu p.t. = 71° (etanol), solubil în apă şi dioxan la cald.

$C_{18}H_{15}O_3N_2Cl_3$ greutatea moleculară = 413,35 — N% { Calculat 6,77; Găsit 6,84 }

VI. *2-(γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-(p-metoxifenil)-chinazolin-4-ona*

Prin condensare a 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 6,9 g (1 mol) p-anisidina, în prezența a 4,2 g (0,5 mol) PCl_3 după metoda descrisă pentru compusul I, se obțin 4,5 g 2-metil-3-(p-metoxifenil)-chinazolin-4-ona, cu p.t. = 168° (5), care se condensează în continuare cu 2,80 g (1 mol) cloralhidrat. Se obțin 2,40 g (Rd. 34,30%) produs VI, alb-cafeniu cu p.t. 128—130° (etanol), solubil în acetonă, cloroform, eter și în apă la cald.

$C_{18}H_{15}O_3N_2Cl_3$	N%	Calculat	6,77
greutatea moleculară = 413,35		Găsit	7,05

BIBLIOGRAFIE

1. GURJAL M. L., SAXENA P. N., TIWARI R. S. — *Ind. J. med. Res.*, 1955, vol. 43, p. 637.
2. KLOSA J. — *J. pract. Chem.*, 1961, nr. 14. p. 84.
3. PETERSEN S., HERLINGER H., TIETZE E., SIEFKEN W. — *Angew. Chem.*, 1962, nr. 74, p. 855.
4. BOLTZE K. H., DELL H. D. și colab. — *Arzneimittel Forschung*, 1963, nr. 8, p. 688.
5. SERVANTI G., MARCHESI R. — *C. A.*, 1958, vol. 52, p. 9 147.
6. ZOTTA V. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 10, p. 599.

Articol intrat în redacție la 22.IV.1965.

Indicele de clasificare: 615.782.1:547.856

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Metode de determinarea indicilor reologici la unguente. I. Determinarea tensiunii-limită de deplasare

C. POPESCU, NADEJDA PISLARAŞU, ELENA GHERGHINIU, N. GHERGHINIU

În scopul obţinerii unor produse farmaceutice de calitate superioară, ne-am propus stabilirea unor indici, care să servească la controlul calităţii unguentelor.

Pe lîngă determinările calitative şi cantitative clasice, aplicabile în cazul oricărei forme farmaceutice, pentru unguente se mai fac şi unele determinări specifice, de exemplu : aprecierea proprietăţilor reologice.

Indicii reologici sînt strîns corelaţi cu pătrunderea în organism, cu procesul de lunecare a unguentului pe piele, cu expulzarea din tuburile metalice în care se păstrează şi cu încorporarea în unguente a substanţelor medicamentoase solide.

De cele mai multe ori, verificarea calităţii unguentelor după indicaţiile actualelor farmacopee se rezumă la determinarea conţinutului în componente terapeutice active, la gradul de omogenitate.

Aprecierea calităţii unguentelor se poate face, determinînd indicele de consistenţă, concentraţia în substanţă medicamentoasă, tensiunea-limită de deplasare, adezivitatea şi omogenitatea sistemului dispers.

Unguentele sînt, în majoritatea cazurilor, forme farmaceutice complexe, atît sisteme disperse omogene, cît şi sisteme disperse eterogene (suspensii, emulsii).

Conform teoriei acad. P. A. Rabinder, sistemele disperse pot fi structurale şi nestructurale (1).

Proprietăţile mecanice ale acestor două tipuri de sisteme disperse sînt calitativ diferite. Dacă sistemele disperse structurale se disting prin prezenţa aşa-zisei „carcase interioare", sistemele disperse nestructurale se caracterizează printr-o libertate relativă a particulelor fazei disperse.

Structura conferă sistemelor disperse proprietăţi mecanice speciale ca : viscozitate, elasticitate, plasticitate etc., datorită cărora ele se comportă ca şi corpurile solide elastice.

Rezistenţa internă a structurii, determinată de natura componentelor, precum şi gradul ei de dezvoltare, pot fi caracterizate prin indici reologici.

Proprietatea unguentelor de a opune o oarecare rezistenţă la ungerea pe piele sau mucoasă poate fi caracterizată prin valoarea tensiunii-limită de deplasare. Cu cît este mai mare valoarea acestei tensiuni-limită de

deplasare, cu atît unguentul se întinde mai greu pe piele şi ca urmare structura lui chimică este mai rezistentă.

Tensiunea-limită de deplasare este o valoare specifică sistemelor vîscoase. Ea se caracterizează printr-o forţă tangenţială minimă raportată la unitatea de suprafaţă şi care provoacă deformarea la o forţă constantă. Reprezintă rezultanta în echilibru a forţelor de coeziune intermoleculară pe secţiunea unguentului, care, depăşită de o forţă exterioară ce acţio-

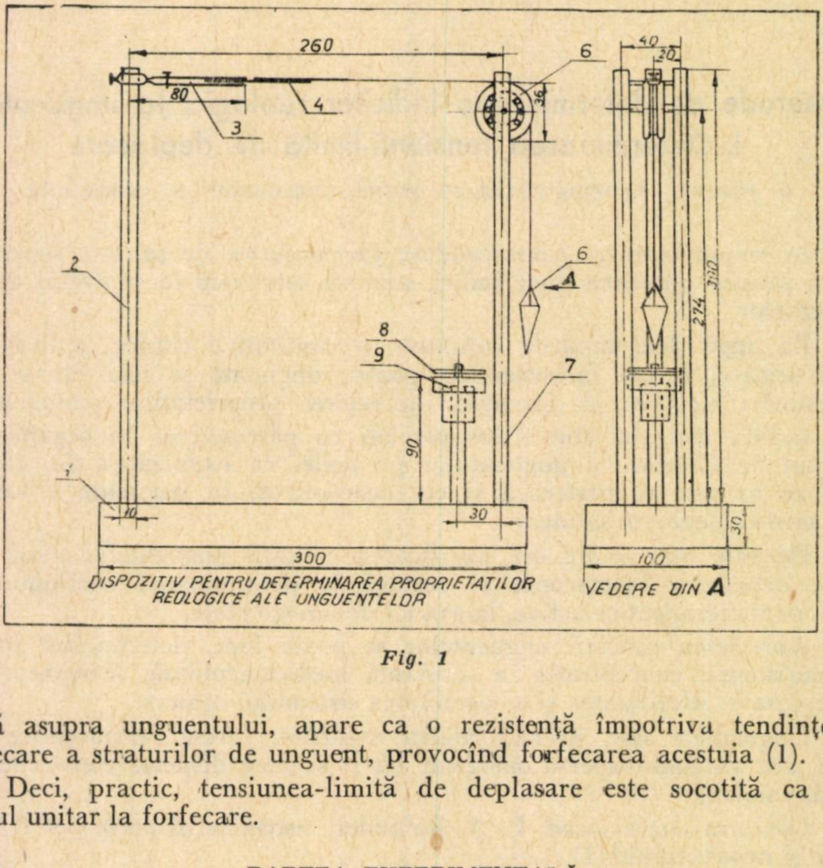


Fig. 1

nează asupra unguentului, apare ca o rezistenţă împotriva tendinţei de alunecare a straturilor de unguent, provocînd forfecarea acestuia (1).

Deci, practic, tensiunea-limită de deplasare este socotită ca fiind efortul unitar la forfecare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În studiul nostru, plecînd de la ideea că proprietăţile reologice ale unguentelor se manifestă în funcţie de structură şi de diferite straturi de unguent pentru a ajunge la date analitice concludente, am construit un dispozitiv, cu care să putem aprecia mai bine calitatea unguentelor şi la care să se poată efectua determinările cu cantităţi mici de unguent, atît pentru unguente-soluţii, cît şi pentru unguente-suspensii şi emulsii.

Dispozitivul construit în scopul determinării tensiunii-limită de deplasare şi a forţei de adezivitate este reprezentat în fig. 1.

S-a urmărit realizarea unui dispozitiv de construcţie simplă.

Dispozitivul se compune dintr-o bară metalică verticală pe care se deplasează o clemă metalică, ce ajută la aducerea lamei de sticlă pe plan

orizontal la nivelul scripetelui, o a doua lamă de sticlă mobilă, care — prin intermediul unui fir — poate fi deplasată paralel cu lama fixă pe un scripete cu rulment fixat pe alte două bare verticale metalice. La capătul inferior al firului se găsește un taler conic, pe care se pot pune greutăți.

Pe aceeași placă-suport se mai află un disc metalic, care servește la determinarea adezivității, determinare ce va constitui obiectul unor comunicări viitoare.

Deplasările clemei mobile pe bara verticală oferă posibilitatea obținerii poziției optime de studiu a fenomenelor ce se petrec cu straturi diferite de unguent, anulîndu-se unele forțe ce ar lua naștere în poziții înclinate.

Folosirea scripetelui pe rulment reduce la maxim frecarea ce are loc prin rotirea acestuia.

Talerul de formă conică este justificat prin faptul că atunci cînd se măsoară viteza de deplasare, micșorează forțele de frecare cu aerul.

PRINCIPIUL METODEI

În poziția de echilibru și fără unguent, acționează următoarele forțe de frecare.

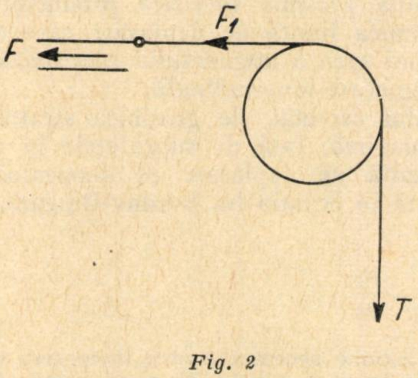


Fig. 2

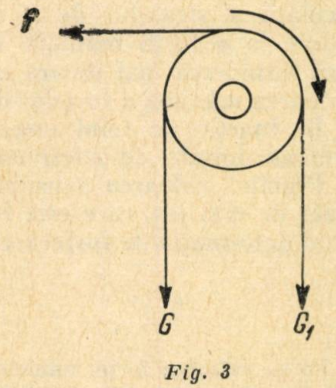


Fig. 3

Forța F este forța de frecare între cele două lame de sticlă și este dată de formula :

$$F = a + fG$$

a = forțele de aderență între cele două lame ; f = coeficientul de frecare ; G = greutatea lamei superioare.

În cazul introducerii unui strat de unguent între cele două lame, nu mai există forță de frecare între lamele de sticlă, ci constatăm modificări în structura stratului de unguent prin deformările ce au loc la suprafață sau ce se propagă pe întreaga grosime a stratului. Singura forță de frecare care influențează rezultatele obținute este forța de frecare f_1 ce ia naștere prin frecarea dintre fir, scripete și rulment. Aceasta are o

valoare constantă. Practic, în cazul nostru, a fost determinată din relaţiile de mai jos ca fiind egală cu 1,30 g.

$G + f_1 = G_1$ pentru condiţia de echilibru, de unde :

$$f_1 = G_1 - G$$
$$G_1 = G + \Delta G$$

Valoarea tensiunii limită de deplasare se determină din ecuaţia de bază a curentului vîscos plastic Svedov-Bingam (1).

$$\frac{F}{S} - \theta = \eta\, pl \frac{dv}{dz}, \text{ în care}$$

$\frac{F}{S}$ = tensiunea de deplasare pe unitatea de suprafaţă S a corpului ; θ = intervalul de curgere ; $\frac{dv}{dz}$ = gradul de viteză ; $\eta\ pl$ = constantă analogă viscozităţii şi egalităţii Newton.

La un strat foarte mic de unguent valoarea greutăţilor de pe taler reprezintă valoarea maximă a forţelor de adezivitate între lama de sticlă şi unguent. Pe măsură ce se măreşte stratul de unguent, o parte rămîne aderentă pe lama de sticlă, valoarea greutăţilor reprezentînd deformaţiile dintre moleculele unguentului, întinderea lui.

Astfel, tensiunea-limită de deplasare o obţinem în momentul în care forţa ce acţionează asupra stratului de unguent înfrînge coeziunea moleculară a stratului de o anumită grosime specifică producîndu-se o întindere la o forţă minimă. Tensiunea limită de deplasare care caracterizează întinderea mai uşoară sau mai grea a unguentului este strîns legată de valoarea maximă a forţelor de alunecare longitudinală.

În funcţie de felul unguentului cercetat, de grosimea stratului, am determinat forţele de adezivitate maximă, faţă de suprafeţele în contact.

Practic, valoarea tensiunii-limită de deplasare se determină după formula de mai jos, care este folosită în ecuaţia lui Svedov-Bingam, caracterizînd deformaţia de forfecare.

$$\theta = \frac{Fo}{So}$$

Fo = valoarea forţei minime de acţiune necesară pentru învingerea tensiunii limită de deplasare ; *So* = suprafaţa de lucru a lamei ; în cazul nostru fiind un dreptunghi.

$$So = l \times b$$

Practic *Fo* este egal cu valoarea forţei active ce este dată de greutatea obţinută la cîntărire, minus forţa de frecare a rulmentului, scripetelui şi greutăţii talerului.

$$Fo = G - (f + g\ tal)$$

f = corecţia rulmentului ; *g tal* = greutatea talerului de unde :

$$\theta = \frac{G - (f + g\ tal)}{l \times b} \cdot g/cm^2$$

l = lungimea lamei ; *b* = lăţimea lamei, dimensiuni ce reprezintă suprafaţa stratului de unguent.

Pentru obținerea valorii, θ dyne/cm² se înmulțește cu g (accelerația forței de gravitație) :

$$\theta = \frac{G - (f + g\ tal)}{l \times b} \cdot g \text{ dyne/cm}^2$$

Din determinările efectuate pe diferite straturi, constante pentru unguentele încercate, reiese că variația forței active obținută prin cîntărire reprezintă o parabolă și că valoarea cea mai mică a ei are loc la o anumită grosime a stratului, în situația de față reprezentînd la secțiunea dreptunghiulară o proporție de 1,5 față de valoarea ei maximă.

$$F\ maxim = 1{,}5\ F\ minim$$

Cunoscînd aceasta, *F maxim* se manifestă atunci cînd stratul de unguent este foarte subțire (0,08 mm) sau atunci cînd rămîne aproape compact, lama superioară de sticlă alunecînd pe aceasta la o grosime pe care oricît am mări-o *F maxim* ar rămîne aproape constant.

Aceasta reprezintă valoarea maximă a eforturilor unitare de alunecare longitudinală, care sînt, în cazul de față, cu 50% mai mari decît *F minim*, valoarea forței active ce învinge tensiunea limită de deplasare.

Deci : $F\ maxim = G\ maxim - (f + g\ tal.)$

$$F\ minim = \frac{G\ maxim}{1{,}5} - (f + g\ tal.)$$

$$F\ minim = \frac{G\ maxim - 1{,}5\ (f + g\ tal.)}{1{,}5}$$

$$\theta = \frac{F\ minim}{S} = \frac{G\ maxim - 1{,}5\ (f + g\ tal)}{S} \cdot \frac{1}{1{,}5} \text{ g/cm}^2 \qquad \text{(II)}$$

$$\theta = \left[\frac{G\ maxim - 1{,}5\ (f + g\ tal)}{S} \cdot \frac{1}{1{,}5}\right] \cdot 981 \text{ dyne/cm}^2$$

θ = tensiune limită de deplasare ; *f* = corecția rulmentului ; *g tal.* = greutatea talerului ; *G maxim* = greutatea de pe taler la stratul cînd lama alunecă ; *l* = lungimea stratului ; *b* = lățimea stratului ; *S* = suprafața (lamei) stratului.

EXPERIMENTĂRI

Pentru efectuarea diferitelor încercări, s-a pus la punct dispozitivul arătat, calculîndu-se, în prealabil, valoarea forței totale de frecare ce are loc în dispozitiv și care a fost determinată ca fiind egală cu 1,30 g (f = 1,30 g).

Suprafața maximă a unguentului întins pe lamele de sticlă, sau de altă natură : $S = 6{,}76$ cm² sau $S = 63$ cm².

Pentru a avea constantă aceeași suprafață, am lipit o hîrtie milimetrică pe suprafața inferioară a lamei fixe și în cadrul indicat am plasat unguentul.

Orizontalitatea perfectă a lamelor a fost verificată la fiecare încercare, grosimea stratului de unguent între cele două lame a fost determinată cu ajutorul unui vernier, măsurînd grosimea totală *(L)* și grosimea lamelor

de sticlă *(l)*, de unde am determinat *h* = grosimea stratului de unguent, conform relației și schemei din fig. 4.

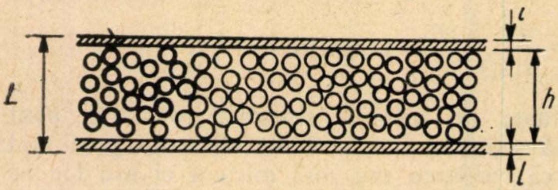


Fig. 4

$L = 2\,l + h$, de unde:
$h = L - 2\,l$
$l = 2{,}11$ mm (grosimea unei lame);
$2\,l = 4{,}22$ mm

De asemenea, din greutatea totală cîntărită s-a scăzut greutatea talerului *g tal.* = 0,53.

În aceste condiții am stabilit o metodă de determinare a tensiunii-limită de deplasare cu cantități mici de unguent.

Încercările le-am efectuat pe tipuri de unguente (soluții, suspensii și emulsii), de consistență și compoziție diferită. Astfel am experimentat o bază ceroasă, vaselină, în care se încorporează ulei de siliconă, unguent de acid boric și lanolină hidratată.

1. *Ceară* 25 g
Oleum Helianthi 75 g
— greutate specifică = 0,8761
— viscozitatea amestecului în grade Engler = 1,265 centipoise;
— densitate = 0,8911;
— punct de picurare = 57°
— temperatura de lucru = 20°.

Pentru determinarea tensiunii limită de deplasare a unguentelor cercetate, am procedat la stabilirea stratului optim, cînd între moleculele unguentului are loc o forfecare la o forță minimă determinată prin cîntărire.

Pentru baza de mai sus, datele obținute au următoarele valori: $S = 6{,}76$ cm².

h_1 = 0,08 mm;	G tot. = 8,8 g;
h_2 = 0,18 mm;	G tot. = 8,4 g;
h_3 = 0,24 mm;	G tot. = 7,3 g;
h_4 = 0,32 mm;	G tot. = 5,8 g;
h_5 = 0,40 mm;	G tot. = 7,4 g;
h_6 = 0,48 mm;	G tot. = 8,6 g;
h_7 = 0,56 mm;	G tot. = 8,65 g.

Așa cum se observă din date, la stratul h_7 = 0,56 mm lama superioară a alunecat pe stratul de unguent, acesta rămînînd aproximativ compact, după care, oricît am fi mărit grosimea stratului, greutatea obținută prin cîntărire rămîne constantă și apropiată ca valoare de cea a stratului minim h_1. Astfel că forța minimă de deplasare mereu crescîndă a stratului de unguent a fost la h_4 = 0,32 mm.

Ținînd seama de cele arătate mai sus, valoarea acesteia o determinăm astfel:

$$F = G\ \text{tot.} - (g\ \text{tal} + f)$$

$$F = 5{,}8 - (0{,}53 + 1{,}3) = 3{,}97\ g$$

deci:

$$F = 3{,}97\ g\ (\text{forța activă})$$

$$\theta = \frac{F}{S} = \frac{3{,}97}{6{,}76} = 0{,}587\ g/cm^2$$

sau

$$\theta = \frac{F}{S} \cdot g = \frac{3,97}{6,76} \cdot 981 = 0,587 \cdot 981 = 576,84 \text{ dyne/cm}^2$$

Determinîndu-se θ, tensiunea limită de deplasare în funcție de *F maxim*, atunci cînd stratul de unguent rămîne compact și aplicînd formula II obținem :

$$\theta = \frac{G \text{ maxim} - 1,5\,(f + g \text{ tal.})}{S} \cdot \frac{1}{1,5} \text{ g/cm}^2$$

$$\theta = \frac{G \text{ maxim} - 1,5\,(f + g \text{ tal.})}{S} \cdot \frac{1}{1,5} \cdot 981 \text{ dyne/cm}^2$$

$$\theta = \frac{8,65 - 1,5\,(0,53 + 1,30)}{6,76} \cdot \frac{1}{1,5} = 0,582 \text{ g/cm}^2$$

$$\theta = \frac{8,65 - 1,5\,(0,53 + 1,30)}{6,76} \cdot \frac{1}{1,5} \cdot 981 = 570,94 \text{ dyne/cm}^2$$

Tensiunea-limită de deplasare obținută în funcție de *F maxim* de alunecare este, de asemenea, ca valoare foarte apropiată de valoarea obținută direct prin grosimea stratului optim de forfecare a unguentului. Pentru a ușura determinarea acesteia, se poate folosi această formulă cu mențiunea de a lua în lucru suprafețe mai mari, de exemplu mărite de 10 ori pentru reducerea erorilor provenite din cîntărire și calcul.

Între lamele de sticlă se așază un strat suficient de gros de unguent pe care să alunece cu ușurință lama superioară, astfel încît să obținem valoarea maximă a forței de alunecare longitudinală din care să determinăm valoarea forței de forfecare ce reprezintă tensiunea-limită de deplasare.

Reprezentăm rezultatele noastre referitoare la baza ceroasă în graficul din fig. 5.

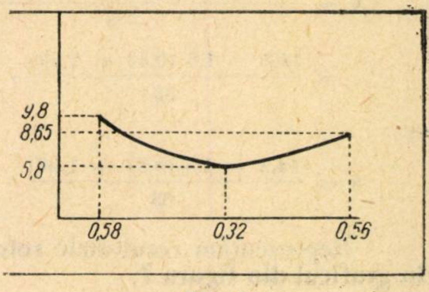


Fig. 5

2. *Vaselină*

— greutate specifică = 0,8321 ;
— viscozitate = 1,620 centipoise ;
— densitate = 0,8467 ;
— punct de picurare = 45,25.

Pentru vaselină datele obținute reprezintă următoarele valori la $S = 6,76$ cm² :

h minim = 0,08 mm ;	G tot. = 5,6 g ;
h optim = 0,32 mm ;	G tot. = 3,5 g ;
h maxim = 0,50 mm ;	G tot. = 5,3 g.

$$\theta = \frac{G \text{ tot} - (g \text{ tal} + f)}{S} = \frac{3,5 - (0,53 + 1,30)}{6,76} = 0,247 \text{ g/cm}^2$$

sau :

$$\theta = \frac{3,5 - (0,53 + 1,30)}{6,76} \cdot 981 = \frac{1,67}{6,76} \cdot 981 = 241,60 \text{ dyne/cm}^2$$

Aplicînd formula II obținem :

$$\theta = \frac{G\ tot \cdot maxim - 1{,}5\ (g \cdot tal + f)}{S} \cdot \frac{1}{1{,}5} =$$

$$= \frac{5{,}3 - 1{,}5\ (0{,}53 + 1{,}30)}{6{,}76} \cdot \frac{1}{1{,}5} = 0{,}252\ g/cm^2$$

$$\theta = \frac{5{,}3 - 1{,}5\ (0{,}53 + 1{,}30)}{6{,}76} \cdot \frac{1}{1{,}5} \cdot 981 = 247{,}21\ dyne/cm^2$$

Reprezentăm rezultatele referitoare la vaselină în graficul din figura 6.

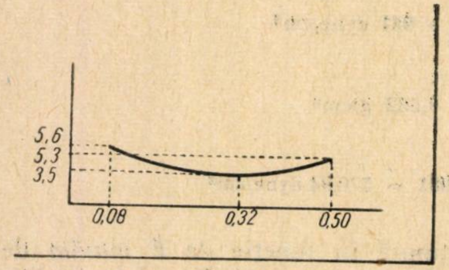


Fig. 6

3. *Vaselină* 90 g
Ol. de siliconă 10 g

Pentru această determinare am folosit o suprafață mai mare.

S = 63 cm.

h minim = 0,10 mm ;	G tot. = 14,3 g ;
h optim = 0,50 mm ;	G tot. = 9,50 g ;
h maxim = 1 mm.	G tot. = 14,2 g.

$$\theta = \frac{G\ tot \cdot - (g\ tal + f)}{S} = \frac{9{,}5 - (0{,}53 + 1{,}30)}{63} = 0{,}121\ g/cm^2$$

sau :

$$\theta = \frac{9{,}5 - (0{,}53 + 1{,}30)}{63} \cdot 981 = 118{,}70\ dyne/cm^2$$

Aplicînd formula II, obținem :

$$\theta = \frac{G\ tot \cdot\ maxim - 1{,}5\ (g\ tal + f)}{S} \cdot \frac{1}{1{,}5} =$$

$$= \frac{14{,}2 - 1{,}5\ (0{,}53 + 1{,}30)}{63} \cdot \frac{1}{1{,}5} = 0{,}121\ g/cm^2$$

sau :

$$\theta = \frac{14{,}2 - 1{,}5\ (0{,}53 + 1{,}30)}{63} \cdot \frac{1}{1{,}5} \cdot 981 = 118{,}70\ dyne/cm^2$$

Reprezentăm rezultatele referitoare la baza : vaselină-oleu de siliconă, în graficul din figura 7.

4. *Acid boric* 10 g
Vaselină 90 g

h minim = 0,10 mm ;	G tot. = 29,30 g ;
h optim = 0,50 mm ;	G tot. = 19,70 g ;
h maxim = 1 mm.	G tot. = 29,5 g.

$$\theta = \frac{19{,}70 - (0{,}53 + 1{,}30)}{63} = 0{,}283\ g/cm^2$$

$$\theta = \frac{19{,}70 - (0{,}53 + 1{,}30)}{63} \cdot 981 = 277{,}62\ dyne/cm^2$$

Aplicînd formula II obținem :

$$\theta = \frac{29{,}5 - 1{,}5\,(0{,}53 + 1{,}30)}{63} \cdot \frac{1}{1{,}5} = 0{,}283 \text{ g/cm}^2$$

$$\theta = \frac{29{,}5 - 1{,}5\,(0{,}53 + 1{,}30)}{63} \cdot \frac{1}{1{,}5} \cdot 981 = 277{,}62 \text{ dyne/cm}^2$$

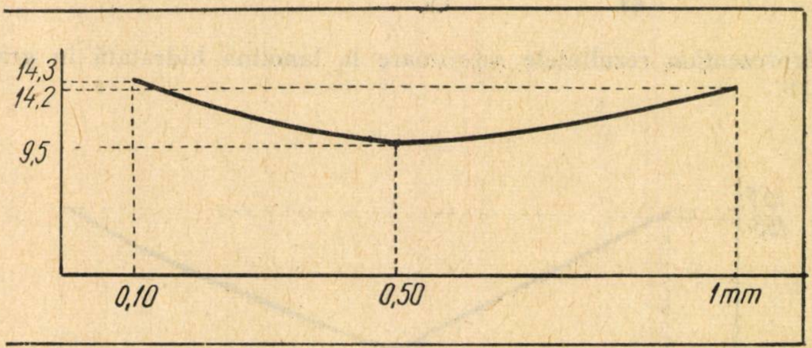


Fig. 7

Reprezentăm rezultatele referitoare la baza nr. 4 — acid boric-vaselină — în graficul din fig. 8.

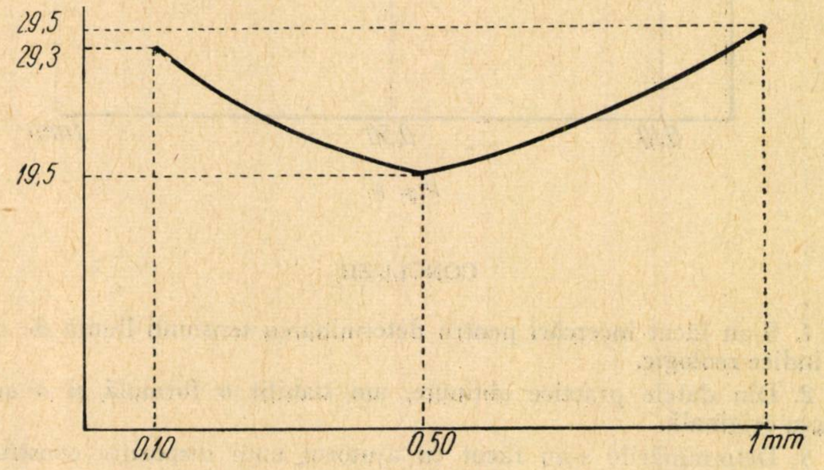


Fig. 8

5. *Lanolină hidratată*

h minim = 0,10 mm ; G tot. = 153 g ;
h optim = 0,50 mm ; G tot. = 103,20 g ;
h maxim = 1 mm. G tot. = 155 g.

$$\theta = \frac{103{,}20 - (0{,}53 + 1{,}30)}{63} = 1{,}60 \text{ g/cm}^2$$

$$\theta = \frac{103,20 - (0,53 + 1,30)}{63} \cdot 981 = 1569,60 \text{ dyne/cm}^2$$

$$\theta = \frac{155 - 1,5\ (0,53 + 1,30)}{63} \cdot \frac{1}{1,5} = 1,61 \text{ g/cm}^2$$

$$\theta = \frac{155 - 1,5\ (0,53 + 1,30)}{63} \cdot \frac{1}{1,5} \cdot 981 = 1579,41 \text{ dyne/cm}^2$$

Reprezentăm rezultatele referitoare la lanolina hidratată în graficul din fig. 9.

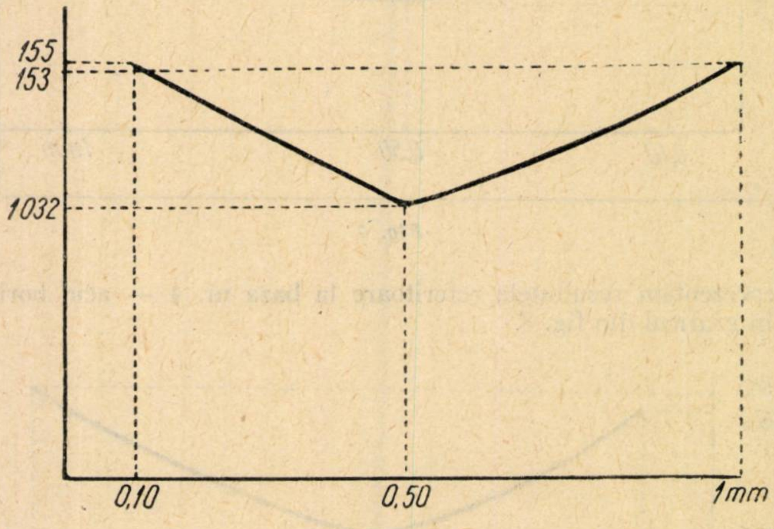


Fig. 9

CONCLUZII

1. S-au făcut încercări pentru determinarea tensiunii-limită de deplasare, indice reologic.

2. Din datele practice obținute, am stabilit o formulă și o metodă de lucru originală.

3. Determinările s-au făcut cu ajutorul unui dispozitiv construit de noi, simplu, ușor de manipulat și la un preț de cost redus.

4. Spre deosebire de alte metode și dispozitive menționate în literatura de specialitate, care determină tensiunea-limită de deplasare numai la unguente-soluții, cu dispozitivul și metoda adoptată de noi se poate determina tensiunea-limită de deplasare, atît la unguente-soluții, cît și la unguente-suspensii și emulsii, deoarece în formula aplicată de noi nu intervine factorul viscozitate.

5. Metoda și dispozitivul folosit mai prezintă avantajul determinărilor pe cantități mici de unguent.

BIBLIOGRAFIE

1. GRIADUNOVA G. T. — Aprecierea proprietăţilor reologice ale unguentelor, *Apt. delo,* 1959, nr. 4, p. 56.
2. KORENEACKO A. S., KREMENSTEIN L. I. — Teoria mehanizmov i maşin, 1952, p. 427.
3. MUNZEL K., BUCHI J., OTTO-ERICH SCHULTZ — Galenisches Practikum, 1959, p. 340.
4. POPESCU C. — Prepararea formelor farmaceutice, Îndreptar practic, 1957, p. 299.
5. POPESCU C. — Tehnologia formelor medicamentoase, 1958, p. 548.
6. FISCHER K. — Rheological Properties of Dispersions în Fischer K., Colloidal Dispersions, New-York, Londra, 1950.
7. GREEN H. — Industrial Rheology and Rheological Structures, New York, 1949.
8. SOLOMON M. — Viscozimetrie şi elemente de teorie a viscozităţii, Ed. tehnică, Bucureşti, 1958.

Articol intrat în redacţie la 12.IV.1965 Indice de clasificare: 615.415.7—015

DIN ACTIVITATEA SECŢIILOR DE FARMACIE ALE FILIALELOR U.S.S.M.

Filiala Bacău

Şedinţa din ianuarie 1965

E. Mihailov: „Privire generală asupra tehnicităţii din unităţile farmaceutice".

Şedinţa din februarie 1965

Victoria Nastase: „Aspecte generale asupra bolilor infecţioase".
I. Nicola: „Aspecte asupra infecţiilor intraspitaliceşti".

Şedinţa din martie 1965

L. Zenker: „Corective ale gustului în preparatele farmaceutice".

Şedinţa din aprilie 1965

L. Zenker: „Substituenţi de plasmă".
Florica Floricel: „Despre etica profesională a asistenţilor în farmacie".

Şedinţa din mai 1965

Olga Zilberman: „Incompatibilităţi fiziologice".

Şedinţa din iunie 1965

Iulia Zavati: „Despre conservarea medicamentelor".
C. Iliescu: „Informare asupra Simpozionului de la Constanţa".

Filiala Argeş
Subfiliala Piteşti

Şedinţa din 29 ianuarie 1965

C. Georgescu: „Nomenclatorul produselor farmaceutice".
Constanţa Ionescu: „Tetraciclina".

Şedinţa din 25 februarie 1965

Felicia Haret: „Soluţii extractive, limite de conservare".
Sorina Pietrăreanu, Florica Dinică: „Propuneri pentru rezolvarea unor incompatibilităţi întîlnite la Farmacia nr. 4 Piteşti".

Ședința din 31 martie 1965

Ivona Georgescu : „Tensioactivi folosiți în receptură".
C. Toma : „Recenzii".

Ședința din 29 aprilie 1965

A. Găluşcă : „Medicamente antivirotice".
Elisabeta Penescu : „Recenzii".

Ședința din 17 iunie 1965

Margareta Ionescu : „Magneziul în terapeutică".
Sofia Găluşcă : „Medicamente spasmolitice".

Ședința din 1 iulie 1965

C. Toma : „Medicamente cu acțiune prelungită".
N. Nicolescu : „Recenzii".

Subfiliala Cîmpulung

O. Armăşescu : „Privire asupra istoriei medicamentului".
Teodora Sfiriac : „Soluții extractive".
I. Stănoiu : „Streptomicinele în receptură".
T. Cristescu : „Antibioticele în tuberculoză".

Subfiliala Slatina

V. Ionescu : „Medicamente anticanceroase".
P. Prelipceanu : „Medicamente antireumatice".
Victoria Ionescu : „Medicamente hipotensive".
C. Popescu : „Regimul alimentar în diverse boli".

Filiala Dobrogea

Luiza Țiței : „Aerosoli medicamentoși".
Denisia Plopeanu : „Medicamente folosite în tratamentul antituberculos".
S. Mușat : „Manifestări medicale și farmaceutice românești peste hotare".
Elisabeta Vasilescu : „Principii biochimici".
Ev. Oprişan : „Nitroglicerina cu acțiune retard".
G. Vasilescu : „Despre planta *Aconitum*".
V. Bighiu : „Observații asupra conservării sulfatului de zinc oficinal".
Maria Nasta : „Despre planta *Rhamnus frangula*".
Alexandrina Popa : „Despre enzime".
Cornelia Burlacu : „Medicamente spasmolitice".

Filiala Mureş—Autonomă Maghiară

Ședința din 29 ianuarie 1965

G. Ràcz, I. Füzi, L. Domokos : „Acțiunea antibiotică a extractelor obținute din părțile aeriene de *Lysimachia nummularia* (L)".

A. Kacso, O. Nagy, I. B. Farkas : „Unele aspecte statistice privind folosirea medicamentelor în R.M.A.M.".

C. Csedö, Maria Monya, Maria Peter : „Conținutul în capsaicină și coloranți al unor soiuri de ardei (*Capsicum sp.*) provenite din import".

Ana Schlett : „Contribuții la întrebuințarea Carbovaxului".

Eva Szantho, I. Füzi : „Experiență de cultură cu unele specii de laur (*Datura sp.*)".

FARMACIA
vol. XIII, nr. 9, anul 1965

Cromatografia pe hîrtie a unor coloranţi utilizaţi în farmacie

V. POPOVICI, A. SCHWEIGER, A. SPITZER

În practica terapeutică se utilizează datorită acţiunii lor bactericide sau fungicide diverşi coloranţi. Aceşti coloranţi se utilizează, atît singuri, cît şi în amestecuri.

În Farmacopeea română VII (3) sînt oficinale: *Acidum picricum, Acrichinum, Euflavinum, Methylenum coeruleum, methilrosanilinum chloratum, rivanolum.* În afară de aceşti coloranţi, am cercetat comportarea Fuxinei bazice, *Viride nitens,* precum şi a Acrihinei, care, deşi nu este utilizată ca o substanţă colorantă, este înrudită cu ele prin însuşirile sale fizice şi chimice.

În Farmacopeea hungarica V (2) sînt indicaţi următorii coloranţi: *Fuchsinum basicum, Methylenum coeruleum, Methylrosanilinum chloratum, Viride nitens, Xanthacridinum,* precum şi substanţa antimalarică *Chinacrinum.*

La toate aceste substanţe, în afară de Chinacrinum, coloranţii străini sînt cercetaţi prin picurarea unei picături din soluţie pe hîrtie de filtru şi observarea petei.

Cercetările efectuate de Morvay (10) arată că în aceste condiţii, din cauza evaporării rapide a solventului şi a petei mici, nu pot fi decelaţi coloranţii străini. El modifică metoda transformînd-o în cromatografie circulară, utilizînd ca developant amestecul: alcool amilic-alcool etilic-apă (38 : 38 : 24). Cu acest amestec, el separă albastrul de metilen de violetul de genţiană, albastrul de metilen de fucsină, albastrul de metilen de verdele malahit, tripaflavina de verdele malahit. În cazul soluţiei tricolorată (7), utilizînd acest developator, nu se obţine o separare netă. Pentru a scoate în evidenţă verdele malahit, se cromatografiază din nou cu amestecul metanol-apă-benzen (10 : 5 : 35).

În scopul identificării, separării acestor coloranţi, precum şi pentru cercetarea purităţii lor, noi am cercetat comportarea lor în diverse sisteme.

Cromatogramele au fost executate pe hîrtie Whatman nr. 1, utilizînd soluţii 0,5%. Au fost aplicaţi 5 microlitri soluţie. Cromatografierea s-a executat ascendent la temperatura camerei (20—22°), utilizînd sisteme neutre, acide, alcaline şi hîrtie impregnată.

SISTEME NEUTRE

Cromatografiind cu o soluţie 3% de NaCl (13), rivanolul rămîne la start, tripaflavina şi albastrul de metilen migrează puţin. Albastrul de metilen, migrînd mai puternic, poate fi identificat pe această cale în

prezența tripaflavinei. Pioctanina și fuxina formează un vîrf, iar verdele malahit se deplasează formînd o coadă. Datorită separării nete a verdelui malahit de pioctanină și fuxină, cromatograma poate fi utilizată pentru identificarea sa în prezența primelor două. Mărind concentrația clorurii de sodiu la 5%, nu se obține o modificare a aspectului cromatogramei. Utilizînd sistemele metanol-H_2O (7 : 3) și etanol-H_2O (7 : 3), se observă separarea coloranților trifenilmetanici, de rivanol, tripaflavină și albastrul de metilen. Cu primul sistem atebrina se găsește între pioctanină și fuxină și este net separată de acidul picric.

Utilizînd amestecul metanol-H_2O-benzen (10 : 5 : 35) (11), propus pentru separarea verdelui malahit de pioctanină, se constată că toți coloranții aplicați rămîn la start, iar o dată cu frontul sînt antrenate o parte din pioctanină și din verdele de malahit. Pioctanina și fuxina formează o coadă. Controlînd metoda propusă de Morvay, am constatat că verdele malahit este antrenat, numai dacă cromatograma se execută într-o atmosferă nesaturată cu vapori de benzen. În acest caz, are loc o extracție continuă a verdelui malahit, fără ca aceasta să ducă la migrarea sa completă. Cu amestecul de solvenți : alcool-n-butilic-alcool etilic-apă (4 : 1 : 5) (12) și alcool amilic-etanol-apă (38 : 38 : 24) (11), se observă gruparea coloranților trifenilmetanici și apariția a două pete distincte pentru tripaflavină și albastru de metilen.

Tabelul 1

Nr. crt.	Sistemul de developare utilizat	Valoarea Rf pentru							
		Fuxină	Pioctanină	Verde malahit	Acid picric	Rivanol	Atebrină	Tripaflavină	Albastru de metilen
1	Soluție clorură de sodiu 3%	s-v	s-v	0,20 c	0,54	s	0,33	0,03	0,05
2	Soluție clorură de sodiu 5%	s-v	s-v	0,13 c	0,55	s	0,30	0,02	0,03
3	Metanol — apă (7 :3)	0,85 c	0,93	0,95	0,76	0,46 c	0,89	0,46 c	0,33 c
4	Etanol — apă (7 :3)	0,94	0,97	0,96	0,92	0,82 c	0,94	0,70 c	0,36 c
5	Metanol — apă—benzen (10 :5 :35)	s-v	s-v	s	s	s	s	s-f	s-f
6	n-butanol-etanol-apă (4 :1 :5)	0,89 d	0,88 d	0,88	0,60 v	0,64 v	0,61	0,41 0,49 s	0,46 0,40
7	Alcool-n-amilic —etanol —apă (38 :38 :24)	0,82 v	0,86	0,88	—	0,62	0,65	0,54 0,48 s-c	0,49 0,46 c

Notă:

s = substanță rămasă la start;
f = substanța migrează cu frontul;
c = se formează coadă;
v = se formează vîrf;
d = pata este difuză;
al = pata este alungită.

SISTEME ACIDE DE DIZOLVANŢI

Sistemul alcool-n-butilic-acid formic-apă (92 : 2 : 3), preconizat de Tilden (14) pentru separarea coloranţilor trifenilmetanici antrenează cu frontul aceşti coloranţi formînd încă o coadă ; de aceea în prezenţa lor nu mai pot fi identificaţi ceilalţi coloranţi. Sistemul alcool-n-butilic-acid acetic-apă (4 : 1 : 5) utilizat de Caldwell (1) pentru identificarea coloranţilor din cerneluri permite o bună separare a tripaflavinei de restul coloranţilor. Utilizînd amestecul alcool-n-butilic-acid clorhidric concentrat-apă (30 : 15 : 27), se obţine separarea coloranţilor trifenilmetanici de restul coloranţilor, în afară de acidul picric şi atebrină. Cu amestecul alcool-n-butilic-alcool etilic-apă-acid formic (25 : 25 : 45 : 5), propus de Moloster (10), se constată că sînt antrenaţi, o dată cu frontul, coloranţii trifenilmetanici şi atebrina. În apropierea frontului se găsesc acidul picric şi rivanolul, separate de tripaflavină şi albastrul de metilen.

Tabelul II

Nr. crt.	Sistemul de developare utilizat	Valoarea Rf pentru							
		Fuxină	Pioctanină	Verde malahit	Acid picric	Rivanol	Atebrină	Tripaflavină	Albastru de metilen
1	n-butanol—acid formic — apă (92 :2 :3)	f-c	f-c	f-c	al	al	al	s-v	s-v
2	n-butanol-acid acetic-apă (4 :1 :5)	0,88	0,93	0,92	0,74	0,78	0,75	0,46	0,96
3	n-butanol-acid clorhidric concentrat-apă (30 :15 : :27)	—	0,97	0,89	0,94	0,63	0,99	0,39	0,38
4	n-butanol-etanol-apă-acid formic (25 :25 :45 :5)	f	f	f	0,92	0,90	f	0,77	0,80

Notă:

s = substanţa rămîne la start ;
f = substanţa migrează cu frontul ;
c = se formează coadă ;
v = se formează vîrf ;
d = pata este difuză ;
al = pata este alungită.

SISTEME ALCALINE

În cazul sistemelor formate din alcool-n-butilic-piridină-apă (3 : 1 : 1) şi alcool-n-amilic-piridină-apă (3 : 1 : 1), diferind între ele doar prin natura alcoolului, se observă că înlocuind alcoolul butilic cu alcoolul n-amilic valoarea Rf scade la acidul picric, rivanol, tripaflavină şi albastru de metilen. În schimb, creşte valoarea Rf a atebrinei. Pentru tripaflavină şi albastru de metilen se obţin pete duble. Amestecul de solvenţi alcool-n-butilic-benzen-amoniac (1 : 49 : 50), propus la Léderer pentru coloranţii acridinici, antrenează o parte din fuxină, formînd o coadă lungă ; de asemenea, antrenează o parte din pioctanină, verde malahit, precum şi albastrul de metilen. În toate cazurile rămîn pete la locul de aplicare. Amestecul apă-alcool etilic-acetat de etil-amoniac (60 : 25 : 12 : 3), propus

de Moloster (10) pentru derivaţii acridinici, separă compuşii trifenilmetanici, acidul picric şi atebrina de : rivanol, tripaflavină şi albastrul de metilen. Cu acest sistem se obţin pete bine marcate numai pentru verdele malahit, acidul picric şi atebrină.

Tabelul III

Nr. crt.	Sistemul de developare utilizat	Valoarea Rf pentru							
		Fuxină	Pioctanină	Verde malahit	Acid picric	Rivanol	Atebrină	Tripaflavină	Albastru de metilen
1	n-butanol-piridină-apă (3 :1 :1)	0,89	0,87	0,95	0,84	0,73	0,81	0,57 0,47	0,41
2	Alcool n-amilic-piridină — apă (3 :1 :1)	0,88 s-c-v	0,89 c	0,96 c	0,69 v	0,56 s-c	0,92	0,43 0,22 s-c	0,31 0,26
3	n-butanol-benzen-amoniac 5 n (1 : 49 : 50)	s-v	0,90 s-v	0,93 s-v	s	s	s	0,29 s	s-v
4	Apă-etanol-acetat de etil-amoniac concentrat (60 :25 :12 :3)	0,80	0,88 c	0,81	0,81	0,44 c	0,79	0,42 c-v	0,44

Notă:

s = substanţa rămîne la start;
f = substanţa migrează cu frontul;
c = se formează coadă;
v = se formează vîrf;
d = pata este difuză;
al = pata este alungită;

HÎRTIE IMPREGNATĂ

În literatură este descrisă utilizarea hîrtiei impregnate cu formamidă, iar ca solvent benzenul (4), pentru cîţiva coloranţi trifenilmetanici obţinîndu-se separarea lor de leucoderivaţi, fără să reuşească separarea pioctaninei de verdele malahit. Înlocuind benzenul cu cloroform, am observat că majoritatea coloranţilor rămîn la locul de aplicare. Migrează numai atebrina, pioctanina şi verdele malahit. Acestea din urmă pot fi identificate una în prezenţa celeilalte, deşi există o diferenţă mică de Rf între ele, utilizînd tehnica cromatografică preconizată de Matthias (9).

Prin utilizarea hîrtiei impregnate cu alcool cetilic 2% şi ca fază mobilă, alcool etilic-amoniac-apă (2:2:1), am observat că pioctanina rămîne la locul de aplicare formînd un vîrf lung, iar verdele malahit şi fuxina posedă valori Rf apropiate. Fuxina, acidul picric şi acrihina sînt net separate de rivanol, tripaflavină şi albastrul de metilen.

Am utilizat şi hîrtie impregnată cu oleu de vaselină (soluţie 10% în cloroform) după tehnica obişnuită. Ca fază mobilă am folosit amestecul apă-alcool etilic-acetat de etil-amoniac (60 : 25 : 12 : 3). În acest caz, se separă net verdele malahit de fuxină şi pioctanină. Pioctanina, rivanolul, tripaflavina şi albastrul de metilen formează cozi. La pioctanină şi verdele malahit se formează cîte o pată şi în avans.

Tabelul IV

Nr. crt.	Sistemul de developare utilizat	Valoarea Rf pentru							
		Fuxină	Pioctanină	Verde malahit	Acid picric	Rivanol	Atebrină	Tripaflavină	Albastru de metilen
1	Formamidă (cloroform)	s	f	0,94	s	s	0,3	s	s
2	Alcool etilic (Etanol-amoniac-apă) (2 :2 :1)	0,81	s-v	0,83	0,80	0,50	0,77	0,44	0,41
3	Oleum vaselini (apă — etanol-acetat de etil-amoniac concentrat (60 :25 :12 :3)	0,87	0,90 0,80 c	0,40 0,14	0,83	0,47 c	0,36	0,44 c	0,48

Notă:
s = substanța rămîne la start;
f = substanța migrează cu frontul;
c = se formează coadă;
v = se formează vîrf;
d = pata este difuză;
al = pata este alungită.

Din cele expuse mai sus reiese, că prin alegerea judicioasă a sistemului de developare, pot fi identificați și separați coloranții cercetați.

BIBLIOGRAFIE

1. CALDWELL B. B. — *Analyst*, 1955, vol. 80, p. 68 ; citat de Hais (5).
2. * * * — *Farmacopeea hungarica*, ed. a V-a.
3. * * * — *Farmacopeea română*, ed. a VII-a.
4. GASPARIC S., MATRKA M. — Collection Czechoslov, *Chem. Commun.*, 1959, nr. 24, p. 1943.
5. HAIS I. M., MACEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Ed. tehnică, București, 1960, p. 676.
6. HAIS I. M., MACEK K. — Handbuch der Papierchromatographie, vol. II, Ed. Fischer, Jena, 1960, p. 420.
7. ISSEKUTZ B. — Gyógyszertan és gyógytás, Ed. Medicina, Budapesta, 1959.
8. LÉDERER M. — *Anal. chim. Acta*, 1952, nr. 6, p. 267.
9. MATTHIAS W. — *Naturwisenschaften*, 1954, vol. 41, p. 17, citat de Hais (5), vol. I, p. 130.
10. MOLOSTER Z. — Contribution à l'identification des colorants par chromatographie sur papier, Ed. Masson, Paris, 1958, p. 793.
11. MORVAY J. — *Acta Pharm. hung.*, 1958, nr. 5—6, p. 200.
12. POTER W. L. — *Anal. Chem.*, 1951, vol. 23, p. 412.
13. TAIRA T., YAMATODANI S., FUJII S. — *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1951. 1952, vol. 25, 1. 121 ; citat de Hais (6), vol. II, p. 28.
14. TILDEN D. H. — *J. Ass. off. agr. Chem.*, 1952, vol. 35, p. 423 ; citat de Hais (5), 1953, p. 679, vol. 36, p. 802 ; 1954, vol. 37, p. 812.

Articol intrat în redacție la 14.IX.1964.

Indicele de clasificare : 615.778.2:545.844

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Page

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş — **Études concernant de nouvelles formes galéniques à l'usage des enfants. (I) Le sirop polyvitaminé** 513

G. Borş — **Contribution à l'étude de l'intoxication aiguë par chloral-hydrate administré par voie rectale** 521

I. Grecou, Elena Courea — **Les benzoates métalliques de la dihydrazinophtalasine** 527

S. Pop, I. Suciu, C. Mărgineanu, K. Hann, Lidia Proïnov, M. Kory — **Recherches pharmacodynamiques sur l'action hépato-biliaire d'un produit à base de terpènes, dénommé Cholélithol** 529

Eva Szántho, I. Füzi — **Expériences de culture avec certaines espèces de laurier (Datura sp.)** 533

Marcela Gheorghiu, Margareta Pavel, Elena Tarpo, O. Contz, A. Grinţesco, Viorica Georgesco — **Contribution à l'étude de l'espèce Ammi majus L. acclimatée dans la Republique Socialiste Roumanie** 541

G. Rácz, C. Csedö — **La teneur en alcaloïdes totaux des tiges de Datura sp.** 547

V. Zotta, Ana Berechet, Viorica Isbăşoïu, Jana Soare, Elena Grigoresco, Eugenia Constantinesco — **Recherches sur la série des quinasolones. II. La condensation de certaines 2-alkyl-3-N-arylquinasoline-4-ones avec le chloral** 551

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

G. Popesco, Nadejda Pîslăraşu, Elena Gherghiniu, M. Gherghiniu — **Méthodes de détermination des indices rhéologiques pour les onguents. I. La détermination de la tension-limite de déplacement** 557

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Chromatographie sur papier de certains colorants utilisés dans la pharmacie** 569

DE D'ACTIVITÉ DES SECTIONS DE PHARMACIE DES FILIALES DE L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES

SYMPOSIONS

ANALYSES

INHALT

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALFORSCHUNGEN

Seite

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş — **Untersuchungen zu neuen galenischen Arzneimittelformen für Kinder I. Polyvitaminsyrup** 513

G. Borş — **Zur akuten Chlorhydratvergiftung nach rektaler Zufuhr** . . . 521

I. Grecu, Elena Curea — **Die Metallsalze des benzoesauren Dihydrazinphthalazins. Analytische Anwendungen bei der mengenmäßigen Bestimmung von 1,4-Dhydrazinphthalazinsulfat** 527

S. Pop, I. Suciu, C. Mărgineanu, K. Hann, Lidia Proinov, M. Kory — **Pharmakodynamische Untersuchungen zur Leber-Gallenwirkung eines Cholelithol genannten, auf Grund von Terpenen hergestellten Präparats** 529

Eva Szántho, I. Füzi — **Kulturversuche mit einigen Lorheergattungen Datura sp.** 533

Marcela Gheorghiu, Margareta Pavel, Elena Tarpo, O. Contz, A. Grinţescu —**Über die in der Sozialistische Republik Rumänien akklimatisierte Gattung von** Ammi majus **L.** 541

G. Rácz, C. Csedö — **Gestamtalkaloidgehalt des Stengels von Datura sp.** . 547

V. Zotta, Ana Berechet, Viorica Isbăşoiu, Jana Soare. Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — **Untersuchungen in der Chinozalonreihe. II. Kondensation von 2-Alkyl-3-N-Arylchinazolin-4-One mit Hilfe von Chloral** 551

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

G. Popescu, Nadejda Pîslăraşu, Elena Gherghiniu, M. Gherghiniu — **Verfahren zur Bestimmung der Rheologenzahlen bei Salben. I. Bestimmung der Verdrängunsgrenzspannung** 557

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Papierchromatographie von Farbstoffen, die in der Pharmazie Verwendung finden** 569

AUS DER TÄTIGKEIT DER PHARMAZENTISCHEN SEKTIONEN DER FILIALEN DES VERBANDES DER GESELLSCHAFTEN FÜR MEDIZINISCHE WESSENSCHAFTEN

BUCHBESPRECHUNGEN

SYMPOSIEN

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES. EXPERIMENTAL RESEARCH

Page

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş — **Studies on some new galenic forms for children (I). Polyvitamine Syrup** 513

G. Borş — **Contributions to the study of acute intoxication with chloral hydrate administeres by rectal way** 521

I. Grecu, Elena Curea — **Metallic benzoates of dihydrazinphtalazine. Annalytical applications in the dosage of 1-4.dihydrazinphtalazine sulphate** . 527

S. Pop, I. Suciu, C. Mărgineanu, K. Hann, Lidia Proïnov, M. Kory — **Pharmacodynamic studies on the hepatobiliary action of Colelitol, a preparation based on terpene** 529

Eva Szántho, I. Füzi — **Experimental cultivation of some species of** Datura sp. 533

Marcela Gheorghiu, Margareta Pavel, Elena Tarpo, O. Contz, A. Grinţescu, Viorica Georgescu — **Contributions to the study of** Ammi majus **L. acclimated in Rumania** 541

G. Rácz, C. Ssedö — **Total alkaloids contents of** Datura sp. stalk. . . . 547

V. Zotta, Ana Berechet, Viorica Isbăşoiu, Jana Soare. Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu —**Studies on the quinazoline series. II. Consideration of some 2-alkyl-3-N-arylquinazoline-4-ones with chloral** 551

TECHNIQUE. WORK RATIONALIZATION

G. Popescu, Nadejda Pîslăraşu, Elena Gheorghiniu, N. Gheorghiniu — **Methods for the determination of rheological indexes in onguents. I. Determination of the liminar tension of displacement** 557

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Paper chromatography of some dyes used in pharmacy** 569

FROM THE ACTIVITY OF THE PHARMACEUTICAL DEPARTMENTS OF THE BRANCHES OF THE U.S.M.S.

REVIEWS

SYMPOSIA

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стр.

В. Чокэнеля, Аурелия Руб-Сайдак, Адриана Попович, Отилия Бугнариу, Виорика Филипаш — *Исследование предназначаемых для детей новых галеновых форм. Сообщение I. Поливитаминовый сироп* 513

Г. Борш — *К вопросу острых интоксикаций хлоралгидратом при его ректальном введении* 521

И. Греку, Елена Куря — *Металлические и дигидразинофталазиновые бензоаты. Применение аналитических способов при количественном определении сульфата 1,4-дигидразинфталазина* 527

С. Поп, И. Сучу, К. Марджиняну, К. Ханн, Лидия Пройнов, М. Кори—*Фармакодинамические исследования по вопросу гепатобилиарного действия препарата под названием „холелитол'' с терпеновым основанием* 529

Ева Санто, И. Фюзи — *Опытные культуры некоторых сортов дурмана (Datura sp.)* 533

Марчела Георгиу, Маргарета Павел, Елена Тарпо, О. Конц, А. Гринцеску, Виорика Джорджеску — *Исследование акклиматизированного в СРР вида* Ammi majus L. 541

П. Рач, К. Чеде — *Содержание общих алкалоидов в стеблях* Datura sp. 547

В. Зотта, Анна Берекет, Виорика Избэшою, Жана Соаре, Елена Григореску, Еуджения Константинеску — *Исследование ряда хиназолонов. Сообщение II. Конденсирование 2-алкил-3-N-арилхиназолин-4-онов при помощи хлорала* 551

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

К. Попеску, Надежда Пыслэрашу, Елена Гергиниу, Н. Гергиниу — *Метод определения реологических показателей в мазях. Сообщение I. Определение предельного натяжения сдвигов* 557

В. Попович, А. Швейгер, А. Шпитцер — *Хроматография на бумаге некоторых, применяемых в аптечном деле красителей* 569

ИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ ОБЪЕДИНЕНИЯ ОБЩЕСТВ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

СИМПОЗИУМЫ

ДОКУМЕНТАЦИЯ. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

FARMACIA Nr. 9/1965

SUMAR

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Pag.

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaș — **Studii asupra unor noi forme galenice pentru copii (I). Sirop polivitaminat** 513

G. Borș — **Contribuții la studiul intoxicației acute cu cloralhidrat administrat pe cale rectală** 521

I. Grecu, Elena Curea — **Benzoații metalici ai dihidrazinoftalazinei. Aplicații analitice la dozarea sulfatului de 1,4-dihidrazinoftalazină** 527

S. Pop, I. Suciu, C. Mărgineanu, K. Hann, Lidia Proinov, M. Kory — **Cercetări farmacodinamice asupra acțiunii hepatobiliare a unui preparat pe bază de terpene denumit colelitol** 529

Eva Szántho, I. Füzi — **Experiențe de cultură cu unele soiuri de laur (Datura sp.)**. 533

Marcela Gheorghiu, Margareta Pavel, Elena Tarpo, O. Contz, A. Grințescu, Viorica Georgescu — **Contribuții la studiul speciei Ammi majus L. aclimatizată** 541

G. Rácz, C. Csedö — **Conținutul în alcaloizi totali al tulpinilor de Datura sp.** 547

V. Zotta, Ana Berechet, Viorica Isbășoiu, Jana Soare, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — **Cercetări în seria chinazolonelor. II. Condensarea unor 2-alchil-3-N-arilchinazolin-4-one cu cloralul** 551

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

C. Popescu, Nadejda Pîslărașu, Elena Gherghiniu, N. Gherghiniu — **Metode de determinarea indicilor reologici la unguente. I. Determinarea tensiunii-limită de deplasare** 557

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — **Cromatografia pe hîrtie a unor coloranți utilizați în farmacie** 569

DIN ACTIVITATEA SECȚIILOR DE FARMACIE ALE FILIALELOR U.S.S.M.

RECENZII

SIMPOZIOANE

1966 FEB 22

I. P. „Informația" c. 3027

41 500

Lei 6

2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R REFERALVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE XII 17.

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

10

Octombrie 1965

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

str. Progresului 8—10, raion 16 Februarie
telefon : 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 20 de reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează, abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	Titlul revistei	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1	Chirurgia	12	120
2	Dermato-Venerologia	6	60
3	Farmacia	12	72
4	Fiziologia normală şi patologică	6	72
5	Ftiziologia	6	60
6	Igiena	12	96
7	Medicina internă	12	108
8	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9	Morfologia normală şi patologică	6	72
10	Munca sanitară	12	36
11	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12	Obstetrica şi Ginecologia	6	60
13	Oftalmologia	4	40
14	Oncologia şi Radiologia	6	72
15	Oto-Rino-Laringologia	4	40
16	Pediatria	6	48
17	Revista sanitară militară	6	48
18	Spitalul	4	32
19	Stomatologia	6	60
20	Viaţa medicală	24	144

Nu se mai fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzarea presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1966 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la subfilialele şi filialele U.S.S.M. între 15 septembrie — 15 noiembrie 1965.

Instituţiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o depun la subfilialele sau filialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă, cu obligaţia de a achita costul acestora în trim. I—1966, indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIII Nr. 10 OCTOMBRIE 1965

Antihistaminicele

I. POPA
Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

Antihistaminicele sînt substanțe chimice de sinteză care au o acțiune protectoare față de acțiunea histaminei și a sindroamelor patogene histaminogene (4). Ele previn sau micșorează efectele farmacologice ale histaminei (2).

Antihistaminicele acționează printr-un alt mecanism decît răspunsul diametral opus celui produs de către histamină (1). Nu ne găsim în fața unui antagonism fiziologic sau chimic, căci nu se produc simptome opuse celor ale histaminei (10).

Astăzi este acceptată părerea că substanța antihistaminică intră în competiție cu histamina în regiunile ei de acțiune în organism, prima fiind mai ușor acceptată de către receptorii histaminei. Se crede că această competiție (antagonism competitiv) s-ar datora unei structuri chimice similare histaminei (antimetabolit), în care un grup apare drept caracteristic. În urma acestei competiții, histamina este deplasată din legăturile ei cu receptorii histaminergici (4). În felul acesta este prevenită acțiunea fiziologică a histaminei.

Antihistaminicele nu împiedică geneza histaminei (4), nu neutralizează acțiunile acesteia și nici nu previn eliberarea ei din celule (1). *In vitro* ele nu distrug molecula histaminei (10).

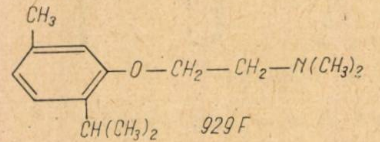
Nu există o corelație directă între proprietățile fizice și biologice. Dintre acestea, au fost luate în considerare : solubilitatea, constanta de ionizare și tensiunea superficială (3).

Histamina mărește ușor tensiunea superficială a soluțiilor tampon, pe cînd antihistaminicele o micșorează (10). În experimentări s-a constatat că antihistaminicele împiedică adsorbția histaminei pe cărbune (10).

În general, agenții antihistaminici posedă într-o măsură mai mare sau mai mică și alte acțiuni ca : anestezică locală, sedativă, antipruritică, antispasmodică, anticolinergică, antiparkinsoniană, antiemetică.

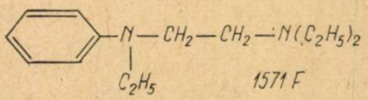
Prima substanță cu proprietăți antihistaminice (929 F., mai tîrziu și 1 571 F) a fost descoperită de către Bovet și colab. în 1937, în timp ce urmărea găsirea unui medicament care să poată antagoniza acțiunile adrenalinei (8).

Deşi valoarea terapeutică a acestora nu a fost deosebită, totuşi elaborarea unor ipoteze a deschis drumul pentru sinteza altor compuşi şi astfel, în 1942, apare Antergan-ul, urmat la scurt timp de mepiramină



929 F

Timoxietildietilamina
(Tastromin)



1571 F

N-Dietilamino-etil-N'-etil-anilina

(neoantergan), apoi de altele, pentru ca la ora actuală să existe în comerţ circa 50 de produse. Unele dintre aceste medicamente sînt oficializate şi figurează în ediţii recente ale unor farmacopee.

De la caz la caz, şi pentru un scop determinat, se preferă unul dintre antihistimanice fie de către medic, fie de către bolnav. Ceea ce este caracteristic şi comun acestora este imposibilitatea lor de a afecta secreţia gastrică.

S-a constatat că au o acţiune sinergică cu adrenalina şi efedrina asupra presiunii arteriale (4).

S-a amintit, mai înainte, că îndepărtarea histaminei din receptorii histaminergici sau scoaterea ei din combinaţia reversibilă are lor prin competiţie ; aceasta s-ar explica prin prezenţa în structura histaminei şi a antihistaminicelor a unui grup comun :

$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-N\Big<$$

Medicamentele antihistaminice cele mai active pot fi reprezentate printr-o formulă generală :

$$R-X-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-N\begin{smallmatrix}R' \\ R'\end{smallmatrix}$$

în care X = N, O sau C. *R* este un nucleu compus din 5—6 atomi în ciclu (aromatic sau eterociclic). Pentru activitatea antihistaminică este necesar ca greutatea moleculară să fie de minimum 150 (10) ; greutatea moleculară a celor mai active antihistaminice este de 250—300 (3) şi în aceasta se include baza şi anionul anorganic sau organic. *R'* este obişnuit un grup metil, mai rar etil.

Antihistaminicele pot fi clasificate în următoarele grupe mari :

— derivaţi ai etilendiaminei ;
— derivaţi ai etanolaminei ;
— derivaţi ai propilaminei ;
— derivaţi numiţi ciclizine ;
— derivaţi ai fenotiazinei, la care se mai adaugă derivaţii cu structuri variate.

La toate antihistaminicele este comun grupul etilamină N-disubstituit ; acest grup este întîlnit la histamină atît în catena laterală, cît şi în nucleul imidazol (10).

Derivaţi ai etilendiaminei. În structura acestora, X = N, aşa că rezultă grupul etilendiaminic :

$$\Big>N-CH_2-CH_2-N\Big<$$

Ei se mai numesc compuşi dialhilaminoalhilici (10).

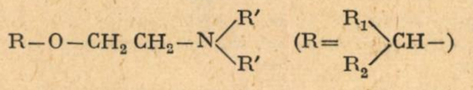
Medicamentele din acest grup au proprietăţi antihistaminice accentuate şi slab sedative, iar unele dintre ele au efecte anestezice locale. Uneori frecvenţa

efectelor secundare este mai mare decît la derivații de etanolamină. Durata lor de acțiune în organism este de 5—6 ore.

La acești compuși, în care X = N, activitatea antihistaminică este mai puternică decît la aceia în care X = O sau C.

Principalele medicamente din acest grup sînt : mepiramina, tripelenamina, clorpiramina, tonzilamina, metafenilenul, metapirilenul, fenildiamina, clormetapirilenul, metafurilenul (D.C.I.) ; anterganul și hetramina (N.D.).

Derivați ai etanolaminei. În structura acestora X = O, iar legătura între atomii de O și N este făcută prin grupul etilenic $—CH_2—CH_2—$:

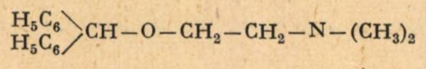


Medicamentele din acest grup (compuși dialhilaminoetoxi) sînt active ; au în plus o acțiune sedativă mai mult sau mai puțin pronunțată.

Efectele lor secundare sînt asemănătoare cu cele ale atropinei, avînd prin urmare și o acțiune antispasmodică ; cele gastrointestinale sînt reduse ; (derivații de etilendiamină sînt, dimpotrivă, spasmogenici). Durata lor de acțiune în organism este de 3—6 ore.

Principalele medicamente din acest grup sînt : difenhidramina, doxilamina, carbinoxamina și feniltoloxamina (D.C.I.). La doxilamină și carbinoxamină unul dintre radicali este reprezentat prin nucleul piridinic.

Prin substituirea hidrogenului din poziția para a unuia dintre radicalii benzenici ai difenhidraminei,



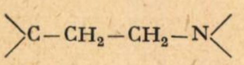
cu diverse grupări, se obțin compuși noi. Înlocuiri s-au făcut cu metil (toladril), cu metoxi-(afilan) cu brom (bromdifenhidramina), cu clor (clorfenoxamina) (9, 11).

Azotul aminic din molecula difenhidraminei poate fi cuaternizat cu bromura de metil (paradril). Cuaternizarea azotului aminic duce obișnuit la o reducere a proprietăților antihistaminice și la o mărire a celei anticolinergice (3).

Tot în grupa derivaților de etanolamină se încadrează mefenhidramina, asemănătoare difenhidraminei, dar în care în locul atomului de hidrogen din grupul benzhidril se găsește un metil. Prin substituirea hidrogenului din poziția para a unuia dintre radicalii benzenici cu un atom de clor se obține clorfenoxamina, care are în plus proprietăți anestezice locale, antipruritice și anticolinergice (13, 15, 9). Derivatul dietilic al clorfenoxaminei se numește clorfenetamina (Keiton) (12). Prin substituirea cu brom se obține mebrofenhidramina (Bromadril), iar cu fluor meflofenhidramina (Fluodril) (15) ; ambii cu acțiune rapidă și de durată. Toxicitatea compusului cu brom este de circa jumătate din aceea a compusului fluorurat. Acțiunea lor asupra sistemului nervos central este slabă (15).

Trebuie, de asemenea, menționat că în molecula antihistaminicelor de sinteză de tip eter (derivați ai etanolaminei), grupările tenil conduc la micșorarea activității (3). Prin clorurarea tiofenului, activitatea antihistaminică este crescută, iar toxicitatea mai redusă.

Derivați ai propilaminei. În structura generală a acestor derivați X = C, iar legătura între C și N este făcută printr-un grup etilenic :



Aici sînt cuprinse antihistaminicele cu o înaltă activitate și cu un grad moderat de sedare ; unele dintre ele au o acțiune de stimulare a sistemului nervos central. În majoritate, au o durată de acțiune de 4—6 ore, pe cînd a altora se desfășoară pe o perioadă de timp mai îndelungată, maximum 12 ore.

La compușii aceștia în care X = C, toxicitatea este mai scăzută.

Principalele medicamente din acest grup sînt : feniramina, clor- și bromfeniramina (D.C.I.).

Derivați numiți ciclizine. Aceștia au în molecula lor structuri ciclice în care este cuprins și un atom de azot : piperidina, piperazina, imidazolina.

Medicamentele din această grupă se caracterizează printr-o durată mai lungă de acțiune (12—24 de ore) și printr-o frecvență a efectelor secundare. Unele au și proprietăți antiemetice.

Aici se încadrează substanțele :

a) cu nucleu piperidinic : difenilpiralina ; soventol (N.D.) ;

b) cu nucleu piperazinic : ciclizina, clorciclizina, meclizina, buclizina ;

c) cu nucleu imidazolic : clemizol, antazolin ; antadril (N.D.).

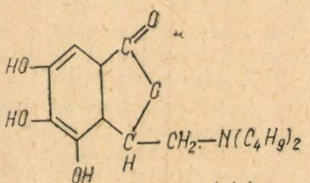
Unii dintre acești compuși se pot încadra și în alte grupe, însă pe baza unei clasificări generale, avînd în vedere că azotul se găsește în ciclu, acestea figurează în grupa ciclizinelor.

Derivații de fenotiazină cu proprietăți antihistaminice manifestă un efect tranchilizant. Sînt folosiți îndeosebi contra pruritului. Frecvența efectelor secundare este destul de mare ; unii dintre ei sînt fotosensibilizatori. În general, au o durată lungă de acțiune.

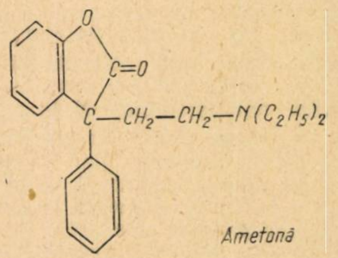
Derivații cu nucleu fenotiazinic, care manifestă proprietăți antihistaminice sînt : prometazina (romergan), trimeprazina, metdilazin, tiazinamina dietazina, piratiazina și aprobitul (N.D.).

Derivați cu structuri variate. Studiile efectuate în ultimii ani au arătat că există și alți agenți chimici antihistaminici, care au structuri variate și prin aceasta nu se pot încadra în grupele amintite mai înainte. Aici sînt cuprinse : fenindamina, izotipendil (andatol) și mebhidrolinul.

S-a putut constata că unii compuși cu alte structuri, aparținînd altor clase, posedă totuși și proprietăți antihistaminice (3). Ca exemple se pot cita : Antalanul (3-di-(n-butil)-aminometil-4, 5, 6-trihidroxiftalid) sau Ametona (3-(2'-dietilaminoetil)-3-fenil-2-benzofuranona).

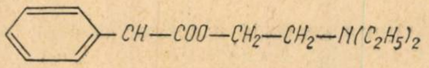


Antalan

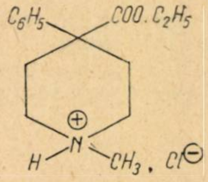


Ametonă

De asemenea s-a putut constata că propivanul (fenilpropilacetatul de β-dietilaminoetil), ca și meperidina (petidina) (clorhidratul de etil-1-metil-4-fenil-4-piperidilcarboxilat) :



Propivan

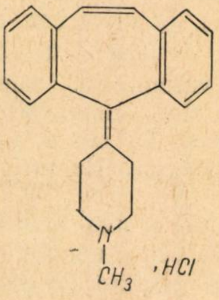


Meperidina

și alți esteri bazici, antispasmodici tipici, antagonizează acțiunea spasmogenică a histaminei asupra mușchiului intestinal (3).

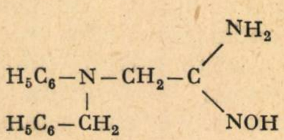
Cercetările din ultimul timp au arătat că și alți compuși cu structuri variate posedă proprietăți antihistaminice și în plus sînt utilizați în doze de ordinul miligramelor.

Asupra celor doi factori de declanşare a manifestărilor alergice (liberare de histamină şi de serotonină) acţionează cu succes ciproheptadina (Periactine) (12), clorhidrat de 4-(1, 2, 5, 6-dibenzocicloheptatrienil)-1-piperidina.



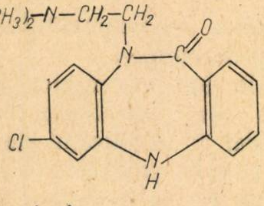
Produsul este bine tolerat, avînd şi proprietate antialergică. Durata medie de acţiune este de 6 ore, fiind folosit obişnuit în doze de 12—16 mg. Nu se administrează copiilor sub 15 ani.

Tot în stările alergice este folosit fabraminul (15), N-benzil-anilino-acetamidoxima



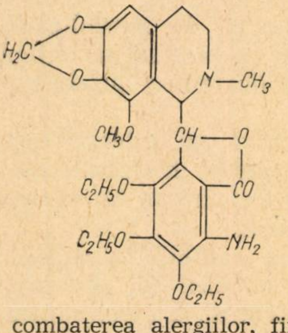
care este lipsită de efectele atropinei.

Ca puternic antihistaminic, avînd şi acţiune sedativă, s-a dovedit Tarpan-ul (15), 7-cloro-10 [(β-dimetilaminoetil)-10, 11-dihidro-11-oxo-5-dibenzo (b,e)] -1,4-diazepin,



care aparţine grupei dibenzodiazepinei.

Acumulările mari de histamină endogenă reprezintă continuu un pericol pentru organismul uman. Una din căile de prevenire constă în posibilitatea inhibării histidindecarboxilazei. Această proprietate o are compusul numit Hipostamin (14), metil-2-metilen-dioxi-6,7-metoxi-8-(trietoxi-4', 5', 6' — aminoftalidil-7') — 1-tetrahidroisochinolein-1, 2, 3, 4 :



Hipostamin-ul este indicat în combaterea alergiilor, fiind bine tolerat şi lipsit de acţiuni secundare. Curativ : 100—400 mg pe zi pînă la dispariţia simptomelor. Nu s-a semnalat obişnuinţă (14).

Cele mai bune rezultate cu aceste substanțe se obțin în urticaria acută și în febra de fîn sezonieră. În ultimul caz, cele mai bune rezultate se obțin chiar la începutul sezonului cald, cînd cantitățile de polen răspîndite în aer sînt mai mici. În orice caz, desensibilizarea — dacă este posibilă — reprezintă metoda de tratament cea mai bună (2).

Cu toate că în rinita vasomotorie, edemul angioneurotic, reacțiile alergice ale pielii, rezultatele deși adesea sînt puțin mulțumitoare, totuși aportul lor clinic este valoros. În boala serului, ele scurtează durata bolii, avînd o valoare simptomatică. Rareori dau rezultate bune în atacul astmatic acut (2).

Unele dintre antihistaminice dau rezultate bune prin proprietățile antiemetice pe care le posedă (de exemplu vomitare persistentă).

Pe scară mai largă sînt folosite, în țările cu climat mai rece, în răceala comună, avînd însă un efect simptomatic.

Adesea sînt recomandate în scop profilactic, pentru prevenirea unor reacții alergice. Ultimele cercetări au arătat că unele medicamente din această clasă acționează nu numai în cazul manifestărilor alergice declanșate prin liberare de histamină, dar și prin liberarea de serotonină (12).

Aplicațiile largi ale antihistaminicelor în diverse manifestări cutanate sau ale mucoaselor, diferite alergii (alimentare, medicamentoase, serice), parkinosonism, sindromul Ménière etc. impun o bună alegere a medicamentului, ținînd seama și de alte acțiuni pe care acestea le au.

Avînd în vedere că unele au acțiune sedativă, nu vor fi recomandate celora care conduc vehicule sau manevrează diverse mașini. Din acest motiv, astfel de medicamente sînt administrate numai înaintea orei de culcare.

Fără îndoială că alegerea medicamentului este în funcție de manifestarea alergică respectivă și de bolnav.

Multiplele indicații ale antihistaminicelor impun și alegerea formei farmaceutice celei mai corespunzătoare. În mod obișnuit, antihistaminicele sînt administrate oral și sînt destul de repede absorbite din tractul gastrointestinal. Administrarea soluțiilor injectabile (i.v., i.m. sau s.c.) este indicată pentru grăbirea acțiunii, după care tratamentul se continuă oral. Sînt injectate îndeosebi, persoanelor care au vomitare persistentă (de exemplu rău de mare).

În reacțiile alergice locale, sub formă de loțiuni, creme sau unguente, dau rezultate antihistaminicele care posedă și o acțiune anestezică. Aplicarea lor nu trebuie să aibă un caracter permanent, ci numai ocazional, deoarece produc reacții de sensibilizare, urmate de o dermatită de contact, pe cînd altele (prometazina, difenhidramina) produc reacții de fotosensibilizare ; sensibilizarea se produce mai ușor cînd pielea este lezată.

La antihistaminice există un interval destul de mare între dozele terapeutice și cele toxice (indice terapeutic bun) așa că acțiunile toxice sînt reduse. Accidentele care au loc se datoresc în general supradozărilor, mai rar hipersensibilității.

Copiii sînt extrem de sensibili la supradozare ; se produce repede edemul cerebral și apar convulsii (2). La adulți pot produce o depresiune a sistemului nervos central. La persoanele sensibile se pot produce : o acțiune hipotensivă, încetinirea respirației, somnolență, slăbiciune, uscăciunea gurii, greață, nervozitate, agitație, obnubilație, stare confuzională,

rareori nevrite (4). Rar produc tulburări sanguine (agranulocitoză). Din cauza procentului mare de cazuri de agranulocitoză, din care numeroase au fost mortale, tenalidina (Sandosten) a fost scoasă de pe piață în Marea Britanie (2). Rareori au produs agranulocitoză: metafenilenul, prometazina, trimeprazina și tripelenamina. De asemenea, destul de rar s-a semnalat anemia hemolitică.

Cel mai des se constată somnolență. Dacă tratamentul trebuie continuat, și totuși aceasta persistă, se recomandă folosirea concomitentă de amfetamină sau de amifenazol (Daptazol) care au dat unele rezultate bune (2).

Alte acțiuni comune observate sînt: lipsa de concentrare, amețeala și tulburări de coordonare.

Unele dintre antihistaminice, chiar în acțiunea lor antiemetică, pot produce tulburări gastrointestinale care includ: greață, vomitare și diaree (2).

După Haas (1951, citat de 7), efectele secundare ale antihistaminicelor de sinteză pot fi grupate în funcție de doză și de sistemele sau organele asupra cărora ele acționează (tabelul I).

Tabelul I

Sistemul sau organul asupra căruia funcționează	Efectele secundare produse de	
	Doze mici	Doze mari
Sistemul nervos central	Depresiune, oboseală, excitație, insomnie, neliniște, amețeală, durere de cap	Narcolepsie, ataxie, delir, comă, excitabilitatea reflexelor, tremurături, convulsii friguri, edem cerebral
Sistemul nervos periferic		Nevrite, paralizie
Sistemul circulator	Hipo- și hipertensiune, tahicardie, fenomene vasovagale	Șoc, colaps, modificări ale electrocardiogramei
Sîngele	Neutropenie	Agranulocitoză, anemie hemolitică
Tractul gastrointestinal	Greață, anorexie, arsură gastrică, diaree	Spasm al cardiei
Sistemul urogenital	Retenție urinară (spastică) polakiurie, sîngerare genitală, impotență	Nefroză
Aparatul respirator	Bronhospasm	Bronhospasm
Pielea, mucoasele	Uscăciune a mucoaselor, erupții cu sînge, dermatite, urticarie	Idem

La doze mari apar crize toniclonice cu alură epileptiformă; moartea se poate produce în cursul crizei sau după o scurtă fază comatoasă (6).

Tratamentul intoxicației cu antihistaminice, mai ales în cazuri de supradozare, constă în debarasarea organismului de agentul provocator și tratamentul simptomatic. Se provoacă vomitarea sau se practică spălătura stomacală cu soluție 1% bicarbonat de sodiu. Apele de spălare sînt păstrate pentru analiza toxicologică. Spălătura stomacală este periculoasă cînd victima are convulsii. Se va evita folosirea apomorfinei ca vomitiv, deoarece aceasta are și un efect depresiv central. De asemenea, se va evita folosirea purgativelor.

În cazul insuficienței respiratorii, se va practica respirația artificială și oxigenoterapia. Perfuzie intravenoasă cu noradrenalină (4 mg/l). Se vor evita medicamentele stimulante și barbituricele.

Tonicele sînt contraindicate în stările cu convulsii, dar dau rezultate favorabile în fazele depresive. În privința combaterii convulsiilor unii autori (6) recomandă fenobarbitalul, clismele cu cloralhidrat și bromură de calciu intravenos, pe cînd alții (5), paraldehida intravenos.

Este necesară rehidratarea organismului. Diureticii mercuriali ajută la eliminarea pe cale renală a substanței incriminate.

Simptomele produse de substanțele din grupa mepiraminei (neoantergan, piribenzamina etc.) includ : agitație, vomitare, crize toniclonice epileptiforme, convulsii, midriază, cianoză, respirație stertorie, tahicardie. Paralizia bulbară este prevestitoare a morții. Prim-ajutorul constă în injectarea de fenobarbital 0,04 g și care se repetă la nevoie. Clisme cu cloralhidrat. Soluție glucozată. Băi în caz de tulburări circulatorii periferice sau cianoză. La nevoie, respirație artificială și oxigenoterapie. În timpul convulsiilor sînt contraindicate nicetamida și amfetamina.

La substanțele din grupul prometazinei : confuzie mintală delir, agitație, tremurături musculare, somn comatos, tahicardie, oligurie. Se va da un vomitiv și se va face spălătură stomacală. Barbituricele se vor evita în caz de comă ; soluție glucozată, cafeină, teofilină. În caz de excitații, bromură și cloralhidrat. La nevoie, oxigenoterapie și respirație artificială.

★

Sintezele de noi compuși, de tipuri variate, cu structuri în care se pot recunoaște elementele esențiale, ca urmare a confirmărilor experimentale farmacologice, vor permite treptat îmbogățirea arsenalului terapeutic cu noi medicamente cu acțiune antihistaminică și antialergică și pe cît posibil lipsite de acțiuni secundare.

BIBLIOGRAFIE

1. BARR M. — A review on antihistaminics, *Pharm,* 1963, vol. 6, nr. 68, p. 69, 70 (I-III).
2. *** — Antihistaminics, *Brit. med. J.*, 1963, nr. 5 373, p. 1 642—1 644.
3. BURGER A. — Medicinal chemistry, ed. a 2-a, Interscience publishers Inc., New York, 1960.
4. CHIOSA L. și colectiv — Formular terapeutic. Ed. medicală, București, 1956, p. 83—86.
5. COOPER P. — Poisoning by drugs and chemicals, ed. a 2-a, Ed. Thomas Waide Di Sons, Londra, 1962.
6. FABRE R., TRUHAUT R., REGNIER M. T. — Traitement d'urgence des intoxications, Ed. Doin, Paris, 1957.
7. HAUSCHILD F. — Pharmakologie und Grundlagen der Toxicologie, ed. a 3-a, Ed. Georg Thieme, Leipzig, 1961.
8. LEBEAU P., JANOT M. M. — Traité de pharmacie chimique, ed. a 4-a, Ed Masson, Paris, vol. IV, 1955—1956, p. 2 655—2 685.
9. NEGWER M. — Organisch chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie Verlag, Berlin, 1961.
10. OSOL-FERRAR-PRATT — The dispensatory of the U.S.A., ed. a 25-a, Ed. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1955.
11. OȚELEANU D., STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. medicală, București, vol. II, p. 145—160, 1960.
12. *** — Clorfenetamina. Ciproheptadina, *Prod. probl. pharm.*, 1963, vol. 18, nr. 2, p. 97—98.
13. *** — Clorfenoxamina, *Prod. probl. pharm.*, 1963, vol. 18, nr. 7, p. 365.
14. *** — Hipostamin, *Prod. probl. pharm.*, 1963, vol. 18, nr. 11, p. 610.
15. *** — Progress in drug research, vol. VI, Ed. Birkhäuser, Basel, 1963.

Articol intrat în redacție la 17.VI.1964

Indicele de clasificare : 615.789

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Studii de noi forme galenice uşor de administrat la copii între 0 şi 3 ani
II. Sirop de cloramfenicol

A. RUB-SAIDAC, A. POPOVICI, O. BUGNARIU, V. FILIPAŞ, V. CIOCANELEA, I. ŢIRLEA, L. TOMA, Z. PAŢIU, D. PARIU

Lucrare efectuată la I.M.F., Cluj

Succesul terapiei cu antibiotice, precum şi întrebuinţarea lor raţională este în strînsă dependenţă de proprietăţile formei farmaceutice sub care se prelucrează şi se administrează.

Condiţia tehnologică de bază, la care trebuie să răspundă orice formă medicamentoasă cu antibiotice, este aceea de a asigura şi menţine concentraţia terapeutică necesară a antibioticului în sînge şi ţesuturi, în timp util. Această cerinţă este condiţionată de o serie de factori, care au constituit subiectul multor lucrări apărute şi care sînt suficient de cunoscute ; nu trebuie însă neglijaţi factorii cei mai importanţi : proprietăţile fizico-chimice şi biologice ale antibioticului, asepsia, resorbţia excipienţii, substanţele ajutătoare, ambalajul etc.

Dintre antibioticele cu spectru larg antibacterian, cloramfenicolul continuă să rămînă de o importanţă majoră, avînd o largă utilizare în terapeutica antiinfecţioasă infantilă.

Deoarece copiilor între 0 şi 3 ani nu li se pot administra drajeuri cu cloramfenicol, preocuparea noastră s-a orientat în direcţia găsirii unei forme medicamentoase perorale, plăcută la gust, precis dozată şi conservabilă.

Gustul pronunţat amar al cloramfenicolului constituie un mare impediment, mai ales în pediatrie. Dacă cloramfenicolul este înlocuit cu unul dintre esterii săi, stearic sau palmitic, gustul amar nu se mai simte, iar în organism, în urma unei hidrolize, pun în libertate antibioticul activ. În schimb, atît esterul stearic, cît şi cel palmitic sînt insolubili şi hidrofobi. În legătură cu eficacitatea terapeutică a acestor esteri, sînt interesante de semnalat lucrările lui Almirante (5), care susţine că din datele obţinute pe şobolani şi pe om, singură forma amorfă administrată *per os* se hidrolizează în organism, eliberînd antibioticul activ, pe cînd forma cristalină nu este terapeutic eficace. Eficacitatea unui sirop cu stearat de cloramfenicol a fost comparativ egală cu aceea a cloramfenicolului.

Glazko şi colab. (13) demonstrează, de asemenea, prin determinările lor microbiologice, executate pe probe de sînge recoltate de la bolnavi, cărora li s-a administrat sirop, că produsul amorf permite o absorbţie în substanţă activă în sînge de circa 10 µg/ml, pe cînd cel cristalin este ineficace, concentraţia în sînge atingînd abia 2 µg/ml.

Ne-am propus să preparăm şi să urmărim stabilitatea în timp, precum şi eficacitatea terapeutică a două feluri de suspensii cu stearat de cloramfenicol, varietatea amorfă : un preparat zaharat şi altul nezaharat. Acest aspect al problemei, pe care nu l-am întîlnit în literatura de specialitate consultată, l-am abordat pentru faptul că, de cele mai multe ori, cloramfenicolul se administrează în afecţiuni gastrointestinale în care zahărul trebuie să fie omis.

Obţinerea unei suspensii omogene stabile şi care să confere produsului o bună conservare în timp s-a dovedit a fi dificilă, datorită faptului că pulberea de stearat de cloramfenicol, adusă la un grad de fineţe avansat, este extrem de hidrofobă, avînd totodată şi o greutate specifică mică. Din acest motiv a fost necesar să se experimenteze o gamă variată de agenţi de suspendare şi umectare ; mulţi dintre aceştia s-au dovedit a fi ineficace.

În siropurile preparate, după cîteva ore pulberea se separă la suprafaţă, iar prin agitare, nu se mai asigură preparatelor o omogenitate perfectă.

În tabelul I se pot urmări formele experimentale în vederea obţinerii unui preparat zaharat. S-au folosit ca agenţi de suspendare : alcool polivinilic, metilceluloză, gumă tragacanta, bentonită sub formă de mucilagii, agar-agar sub forma unui sirop, *Tween 80* ca agen tensioactiv umectant ; ca vehicul s-a folosit siropul simplu, iar ca aromatizanţi, vanilina în soluţie alcoolică şi tinctura de lămîie. Asocierea unui conservant s-a dovedit a fi indispensabilă, în acest scop am folosit nipaginul în soluţie alcoolică.

Formule de suspensii cu stearat de cloramfenicol zaharat, preparate cu diferiţi

(8 g sirop = 0,250 g stearat de cloramfenicol) (8 g

Ingrediente	Formula I	Formula a II-a	Formula a III-a	Formula a IV-a
Stearat de cloramfenicol	3,125	3,125	3,125	3,125
Soluţie alcoolică cu vanilină 5 %	2	2	2	2
Tinctură de coji de lămîie	2,5	2,5	2,5	2,5
Zaharină (tablete)	—	—	—	—
Soluţie alcoolică de nipagin 10 %	XII picături	XII picături	XII picături	XII picături
Tween 80	—	10	—	—
Mucilagiu de bentonită 15 %	—	—	50	—
Mucilagiu de alcool polivinilic 10 %	—	—	—	20
Mucilagiu de metilceluloză 2,5 %	—	—	—	—
Mucilagiu de tragacanta 10 %	—	—	—	—
Sirop cu agar-agar 0,3 %	—	—	—	—
Sirop simplu F.R. VII	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100
Observaţii	separă	separă	devine grunjos	separă

Cele mai bune rezultate s-au obţinut cu siropul preparat după formula a VIII-a,. în condiţii aseptice, cu ajutorul unui sirop de agar-agar. Acest sirop este omogen atît la preparare, cît şi după un an de conservare, cînd, în urma unui control periodic, s-a dovedit a fi stabil. Pentru a se stabili un dozaj corespunzător, s-a stabilit greutatea unei linguriţe care este de 8 g ; pentru o doză unitară s-au adăugat 0,250 g stearat de cloramfenicol conţinînd 0,125 g cloramfenicol, cantitate care corespunde unui drenaj pentru uz infantil.

În tabelul II se pot urmări formulele experimentale, în vederea obţinerii unui preparat nezaharat. În afară de aromatizanţi, care sînt identici cu cei din formulele anterioare, s-a asociat şi zaharină, pentru a imprima un gust plăcut şi de asemenea nipagin, cu rol conservant. Agenţii de suspendare experimentaţi au fost : alcoolul polivinilic, bentonita, tragacanta, metilceluloza, sub formă de mucilagii.

Într-o lucrare anterioară am folosit ca excipient pilular pulpa uscată de mere, care ne-am gîndit că ar fi foarte nimerită spre a fi asociată într-un preparat care se adresează afecţiunilor gastrointestinale. Într-adevăr, cu ajutorul pulpei uscate de mere am obţinut cele mai bune rezultate, nu numai din punct de vedere tehnic, dar şi terapeutic. Preparatul obţinut după formula a VII-a s-a dovedit a fi omogen, stabil în timp, sub toate aspectele, şi cu remarcabile proprietăţi curative. Pentru o mai mare stabilitate a suspensiei, s-au mai asociat şi cîte 10% din mucilagiile de metilceluloză şi tragacanta. După ce s-a stabilit că greutatea vehiculului pentru o linguriţă are valoarea de 5 g, s-a adăugat 0,250 g stearat de cloramfenicol. La cererea Clinicii I de pediatrie, s-au mai preparat şi siropuri cu o concentraţie mai mică de stearat de cloramfenicol, anume 0,10 g/linguriţă, ceea ce corespunde la 0,05 g cloramfenicol, aceasta, pentru a uşura administrarea în doze de 0,05 g/kilocorp, la copiii mici, spre a se evita înjumătăţirea linguriţelor şi dozajul neprecis.

Preparatele obţinute au fost supuse unui control pe timp de 1 an, la diferite intervale de timp, în ceea ce priveşte :

— controlul stabilităţii suspensiei ;

— controlul chimic ;

— controlul microbiologic.

S-a trecut apoi la experimentarea clinică, precum şi la determinarea concentraţiei sanguine.

Prin comparaţie cu sorturile nereuşite, preparatele propuse de noi (formulele a VIII-a şi a VII-a din tabelele I şi II) au prezentat stabilitate timp de 1 an ; în cilindri gradaţi, bine închişi, preparatele elaborate, după formulele amintite, nu s-au separat în timp, spre deosebire de cele-

Tabelul I

agenţi de suspendare

sirop = 0,125 g cloramfenicol)

Formula a V-a	Formula a VI-a	Formula a VII-a	Formula a VIII-a
3,125	3,125	3,125	3,125
2	2	2	2
2,5	2,5	2,5	2,5
—	—	—	—
XII picături	XII picături	XII picături	XII picături
—	—	—	—
—	—	50	—
—	—	—	—
5	20	—	—
—	10	10	—
—	—	ad 100	50
ad 100	ad 100	—	ad 100
nestabil	stabil, dar prea consistent	stabil, dar prea consistent	stabil, urmărit 1 an

Formule de suspensii cu stearat de cloramfenicol nezaharate, preparate cu

(5 g sirop = 1 linguriță = 0,250 g stearat de cloramfenicol = 0,125 g

Ingrediente	Formula I	Formula a II-a	Formula a III-a	Formula a IV-a
Stearat de cloramfenicol	5	5	5	5
Soluție alcoolică cu vanilină 5%	2	2	2	2
Tinctură din coji de lămîie	2,5	2,5	2,5	2,5
Zaharină (tablete)	V	V	V	V
Soluție alcoolică de nipagin 10%	XII picături	XII picături	XII picături	XII picături
Carbonat de bismut	—	—	—	—
Pulpă de mere uscată	—	—	10	5
Mucilagiu de alcool polivinilic 10%	—	25	—	—
Mucilagiu de bentonită 15%	—	—	—	50
Mucilagiu de metilceluloză 2,5%	ad 100	50	10	—
Mucilagiu de tragacanta 10%	—	—	—	10
Apă	—	ad 100	ad 100	ad 100
Observații	nestabil, devine roz, separă	nestabil, nu are omogenitate	separă, nu are viscozitate	cimentează

lalte care s-au separat la scurt timp după preparare. Consistența lor rămîne nemodificată, iar la agitare, se omogenizează perfect.

Determinarea chimică cantitativă s-a făcut după metoda Hädicke și Schmidt, prin dezagregare alcalină cu NaOH 30% și dozarea clorului eliberat prin metoda argentimetrică. Rezultatele acestor determinări, la anumite intervale de timp, pot fi urmărite în tabelul III.

Tabelul III

Denumirea siropului	La preparare		După 3 luni		După 6 luni		După 12 luni	
	g	%	g	%	g	%	g	%
1. Sirop cu stearat de cloramfenicol cu agar	3,125	100	3,07	98	3,00	96	2,80	89,6
2. Sirop cu stearat de cloramfenicol cu pulpă de mere uscată	5	100	4,92	98,4	4,88	97,6	4,75	90,5

Din acest tabel reiese că conținutul preparatelor în stearat de cloramfenicol nu a înregistrat scăderi apreciabile. După un an de conservare, în preparatul zaharat s-a înregistrat o proporție de 89,6% cloramfenicol, iar în cel nezaharat de 97,6%. De altfel, și literatura citează buna stabilitate în timp a siropurilor preparate cu varietatea amorfă a stearatului de cloramfenicol (13).

Experimentarea în Clinica I de pediatrie, I.M.F., Cluj, s-a făcut pe un număr de 25 de copii, în vîrstă de 0—3 ani.

A fost urmărită eficacitatea ambelor preparate.

Cantitatea de sirop a fost stabilită în funcție de greutatea copiilor, astfel încît să corespundă la 0,05 g substanță activă/kilocorp/zi. Doza pe o zi a fost fracționată în 4 reprize, la 6 ore interval. Durata tratamen-

Tabelul II

diferiţi agenţi de suspendare

cloramfenicol)

Formula a V-a	Formula a VI-a	Formula a VII -a
5	5	5
2	2	2
2,5	2,5	2,5
V	V	V
XII picături	XII picături	XII picături
6,2	—	—
—	5	7,2
50	—	—
ad 50	50	—
—	—	10
—	—	10
—	ad 100	ad 100
cimentează	stabil, dar consistent	stabil, urmărit 1 an

tului a variat în funcţie de natura afecţiunilor şi de evoluţia ei sub acţiunea medicaţiei aplicate.

După vîrstă, copiii observaţi îndeaproape s-au repartizat astfel : 7 copii între 0 şi 3 luni, cel mai mic fiind de 3 săptămîni ; 3 copii între 3 şi 6 luni, 1 copil de 6 luni ; 3 copii între 1 şi 3 ani.

Afecţiunile în care s-a administrat cloramfenicolul sub formă de suspensie au fost următoarele : 4 cazuri dispepsii (la copii între 3 săptămîni şi 5 luni) ; 3 cazuri de otite supurate, cu dispepsie secundară (la copii între 3 şi 5 luni) ; 4 cazuri de infecţii rinofaringiene şi bronşite : 3 cazuri de pneumopatii acute.

Indicaţiile au fost făcute, la o parte din cazuri, în urma determinării sensibilităţii la antibiotice a agentului patogen pus în evidenţă prin probe de laborator. La alte cazuri, introducerea cloramfenicolului s-a făcut pentru lipsa de răspuns terapeutic la alte antibiotice.

În ceea ce priveşte eficienţa tratamentului cu cloramfenicol sub formă de esteri, stearat sau palmitat în suspensie siropoasă sau cu pulpă uscată de mere, s-au înregistrat în general rezultate bune. Astfel, în cele 4 cazuri de dispepsii la sugari mici, administrarea preparatului nezaharat, cu pulpă uscată de mere, în dozele corespunzătoare greutăţii corporale, pe o durată de 4 zile, a dus la modificarea fenomenelor dispeptice. Într-un caz de dispepsie cu bacili coli patogeni, acţiunea preparatului s-a verificat şi prin negativarea coproculturii în 3 zile.

În cazurile de infecţie acută a căilor respiratorii (rinofaringite, bronşite, în număr de 4), administrarea cloramfenicolului, sub formă de stearat în suspensie cu agar-agar zaharat timp de 4—6 zile, a determinat evoluţia spre vindecare.

În cazurile de pneumopatii acute, rezultatele au fost variate, în funcţie de etiologia pneumopatiei şi de gravitatea ei. În două cazuri de bronhopneumonie la copii mai mici, siropul a fost asociat, ca al 3-lea antibiotic, tratamentului cu penicilină şi streptomicină : un caz a evoluat spre vindecare în 7 zile. Al 2-lea caz, în vîrstă de $2^{1}/_{2}$ ani, cu o pleuropneumonie stafilococică dreaptă, care nu a răspuns la tratamentul cu alte antibiotice, în continuare, prin administrarea cloramfenicolului sub formă de stearat, suspensie în agar-agar, timp de 12 zile, s-a vindecat fără sechele.

În general, în toate cazurile noastre, preparatele de sirop cu cloramfenicol au fost bine tolerate. Nu am observat în nici un caz manifestări de intoleranţă gastrică, aşa cum am observat în multe cazuri la administrarea prafului de cloramfenicol, forma sub care este obligatorie administrarea medicamentului la copiii sub 3 ani.

Aceste observații clinice ne permit să apreciem buna eficiență terapeutică a cloramfenicolului sub formă de ester în suspensie siropoasă, similară cu cea obținută prin administrarea formelor farmaceutice de cloramfenicol existente.

Se constată ușurința cu care pot fi administrate aceste preparate, fiind luate cu plăcere de copiii mici și buna lor toleranță gastrică, administrarea lor constituind un ajutor prețios în terapia unor afecțiuni acute la copilul sub 3 ani.

Concomitent cu experimentarea clinică s-a efectuat controlul microbiologic, după o prealabilă hidroliză cu lipază pancreatică. S-a determinat cantitatea minimă de stearat de cloramfenicol din sirop care produce acțiune bacteriostatică asupra germenilor standard (stafilococ *Oxford* și a bacilului coli *Bruxelles)* comparativ cu cloramfenicolul.

Metoda utilizată a fost cea a diluțiilor în mediu lichid. Rezultatele au fost asemănătoare : cloramfenicolul a avut acțiune bacteriostatică pînă la 1,25 g/ml și stearatul de cloramfenicol pînă la 2,5 g/ml, deoarece are un conținut de 50% antibiotic activ.

Determinarea cantității de cloramfenicol din sînge s-a făcut pe un lot de 10 copii supuși tratamentului cu cele 2 siropuri de stearat de cloramfenicol.

Recoltarea probelor s-a făcut după 1—2—3 ore de la începerea tratamentului.

Metoda utilizată pentru punerea în evidență a cantității de antibiotic în sînge a fost metoda biologică în diluții (14), considerată cea mai sensibilă.

Principiul metodei constă în punerea în evidență a puterii antibacteriene a lichidului concentrat față de tulpina microbiană standard (stafilococ Oxford).

Cantitățile de cloramfenicol decelate prin aceste determinări au fost cuprinse între 5 și 10 µg/ml ser, cantități care explică acțiunea favorabilă înregistrată clinic.

CONCLUZII

1. S-au elaborat două preparate cu suspensii perorale de stearat de cloramfenicol zaharat pe bază de sirop cu agar și nezaharat cu pulpă uscată de mere.

2. Preparatele sînt stabile timp de 1 an, atît în ceea ce privește sistemul dispers, cît și în ceea ce privește principiul medicamentos.

3. S-a evidențiat valoarea antibiotică a preparatelor atît prin control chimic și microbiologic, cît și terapeutic, prin rezultatele pozitive ale observației clinice și ale determinării concentrațiilor sanguine.

4. Pe baza bunelor rezultate clinice și tehnologice, apreciem că preparatele se pot industrializa, umplînd un gol din arsenalul nostru terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. SAVOPOL E., MARINESCU J. — *Farmacia (Buc.)*, 1963 (3.III), p. 149.
2. IONESCU-STOIAN P., SAVOPOL E. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 6, p. 335.
3. ANDERSON — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, nr. 1.
4. MAXIMESCU N., GRIGORIU N. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 11.

5. ALMIRANTE L., DE CARNERI J., COPPI G. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1960, nr. 8, p. 417.
6. *** — U.S.P. XVI.
7. SCHWEIGER A., SPITZER A., POPOVICI V. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 12, p. 755.
8. GOODMAN L., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapiei, Ed. medicală, București, 1960.
9. ROBINSON F. A., WRIGHT WHITINGHAM — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1957, vol. 9, nr. 5, p. 320—325.
10. GHIONE M., PIORETTI L. — *Chem. Zbl.*, 1958, vol. 129, nr. 3, p. 799—800.
11. *** — F.S. IX, p. 273.
12. *** — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 6, p. 343.
13. GLAZKO și colab. — *Farmaco, Ed. sci.*, 1955, nr. 10.
14. ALTERAȘ și colab. — Metodele laboratorului clinic, Ed. medicală, București, 1964.

Articol intrat în redacție la 14.VI.1965.

Indicele de clasificare : 615.414 : 615.799.93

RÉSUMÉ

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, V. Filipaș, V. Ciocănelea, I. Țîrlea, L. Toma, Z. Pațiu, D. Părîu — ETUDES DE NOUVELLES FORMES GALÉNIQUES FACILES À ADMINISTRER AUX ENFANTS ÂGÉS DE 0—3 ANS. II. LE SIROP DE CHLORAMPHÉNICOL

Les auteurs ont élaboré deux produits de stéarate de chloramphénicol pour administration par voie buccale. À côté d'un sirop, stabilisateur d'agar-agar, on a mis au point une méthode de préparation d'une suspension non sacchareuse, à l'aide de la pulpe desséchée de pommes. Les produits obtenus conformément à des formules bien étudiées présentent la stabilité du système dispersé à la longue (un an). On a constaté au contrôle chimique et microbiologique *(in vitro)*, après une préalable hydrolyse avec de la lipase pancréatique, que la concentration dans du chloramphénicol n-a pas enregistré de baisses appréciables et l'activité de l'antibiotique a encore été mise en évidence au bout d'une année de conservation.

Les résultats cliniques et de laboratoire démontrent l'efficacité des produits dans une série de cas traités par ces formes médicamenteuses.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, V. Filipaș, V. Ciocănelea, I. Țîrlea, L. Toma, Z. Pațiu D. Părîu — AUF DER SUCHE NACH NEUEN VON KINDERN ZWISCHEN 0 UND 3 JAHREN LEICHT ZU NEHMENDEN GALENISCHEN FORMEN. II. CHLORAMPHENIKOLSIRUP

Verff. stellen zwei Chloramphenikolstearatpräparate für den internen Gebrauch her. Ausser einem Sirup, Agar-Agarstabilisator, wurde ein Verfahren zur Herstellung einer nichtzuckerhaltigen Aufschwemmung mit Hilfe von getrocknetem Apfelmus entwickelt. Die nach gut ausgewogenen Formeln hergestellten Präparate zeigen eine langdauernde (ein Jahr) Stabilität des Dispersionssystems. Bei der chemischen und mikrobiologischen Kontrolle *(in vitro)* nach vorheriger Hydrolyse mit Pankreaslipase wurde festgestellt, daß der Chloramphenikolgehalt keine nennenswerte Abnahme aufwies und die antibiotische Wirkung auch nach einjähriger Aufbewahrung vorhanden war.

Die klinischen nund labormäßigen Ergebnisse zeigen eine gute Wirksamkeit der Präparate bei einer Anzahl von behandelten Fällen.

SUMMARY

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, V. Filipaş, V. Ciocănelea, I. Ţîrlea, L. Toma, Z. Paţiu, D. Părîu — THE STUDY OF NEW GALENIC FORMS READILY ADMINISTERED TO 0—3 YEARS OLD CHILDREN. II. CHLORAMPHENICOL SYRUP

The authors developed two chloramphenicol stearate products for per oral administration. Apart from the syrup, stabilized with agar-agar, a second sugarless suspension was prepared from dry apple pulp. The products obtained according to well studied formulas exhibit stability of the dispersoid system (1 year). Chemical and microbiologic control (in vitro), after previous hydrolysis with pancreatic lipase, showed that the chloramphenicol concentration had not appraisably decreased, and antibiotic activity was still evident after 1 year's conservation.

The clinical and laboratory results demonstrated the efficiency of the products administered in a number of cases.

РЕЗЮМЕ

А. Руб-Сайдак, А. Попович, О. Бугнариу, В. Филипаш, В. Чоканеля, И. Цырля, Л. Тома, З. Пациу, Д. Пэрыу — ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ГАЛЕНОВЫХ ФОРМ, ЛЕГКО ПЕРЕНОСИМЫХ ДЕТЬМИ В ВОЗРАСТЕ 0—3 ГОДА. СООБЩЕНИЕ II. ХЛОРАМФЕНИКОЛОВЫЙ СИРОП

Авторы разработали методы приготовления двух препаратов стеарата хлорамфеникола для их перорального введения. Помимо стабилизующего агар-агарового сиропа, они уточнили метод приготовления несахарной суспензии при помощи высушенной яблочной мякоти. Полученные на основании тщательных исследований формул препараты обладают стабильностью дисперсной системы во времени (1 год). При химическом и микробиологическом контроле — ин витро, — после предварительного гидролиза с использованием панкреатической липазы, было установлено, что в содержании хлорамфеникола не отмечается значительного снижения, а активность антибиотика продолжала оставаться выраженной также и после 1 года хранения.

Клинические и лабораторные результаты доказали высокую эффективность этих препаратов в ряде леченных случаев, предложенных авторами.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Încercări pentru ameliorarea izolării unor substanțe din soluțiile extractive (eter acid) I. Cercetarea chimico-toxicologică a Antalcolului

G. BORȘ, N. IOANID

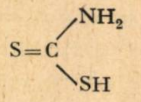
Lucrare efectuată în Institutul medico-judiciar, București

Sinteza organică realizează aproape zilnic noi medicamente, pesticide etc. și unele dintre acestea fac parte din clasa otrăvurilor organice a căror izolare, dintr-un material complex, se realizează prin metodele de extracție cu solvenți organici atît din mediu acid, cît și din mediu alcalin.

Studiul chimico-judiciar al unora dintre acestea, ca Antalcolul, dinitroortocrezolul și Warfarina, care se extrag din mediu acid, nefiind total pus la punct, ne-am propus să aducem o modestă contribuție pentru perfecționarea sau ameliorarea mijloacelor de izolare, identificare și dozare a lor.

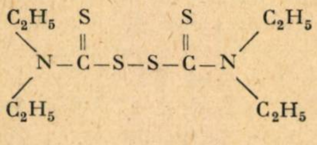
★

I. Majoritatea derivaților acidului ditiocarbamic :



sînt folosiți ca agenți de vulcanizare sau ca fungicide în agricultură și horticultură.

Dintre aceștia, din 1948, disulfura de tetraetiltiouram (7) (TETD) [Disulfiram (D.C.I.)],



cunoscută sub diverse denumiri comerciale (Antalcol, Antabus, Esperal, TETD etc.) prezintă interes, fiind întrebuințată în tratamentul alcoolismului cronic.

Antalcolul (TETD), deși dotat cu toxicitate redusă, literatura de specialitate (3, 4, 5, 6) indică unele cazuri de intoxicații mortale.

TETD pur fuzionează la 70°, este puţin solubil în apă, dar uşor solubil în majoritatea solvenţilor organici. Cu sărurile de cupru se colorează în galben (ditiocarbamat de cupru) reacţie folosită la identificare şi dozare.

Pentru determinarea cantitativă au fost aplicate hidroliza (8), care conduce la sulfură de carbon şi determinarea ei fotometrică (9) sau prin titrarea iodometrică a xantogenatului format (10).

Domar şi colab. (2) extrag TETD din soluţie apoasă cu tetraclorură de carbon, agită soluţia extractivă cu iodură de cupru şi obţin ditiocarbamatul de cupru colorat în galben, pe care-l dozează.

Pentru izolarea şi dozarea produsului din sînge, Divatia şi colab. (1) tratează sîngele fosfatat cu soluţie de sulfat de cupru şi extrag cu dicloretan ditiocarbamatul format.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Aplicînd tehnica indicată de Divatia şi colab. (1), chiar pe sînge normal fără TETD, atît la extragere cu dicloretan, cît şi cu alţi solvenţi, am obţinut lichide extractive colorate în galben, care se decolorează complet prin tratare cu cărbune vegetal. Ditiocarbamatul de cupru nefiind reţinut de cărbunele vegetal, pentru izolarea şi dozarea Antalcolului am procedat în felul următor :

Se triturează la mojar un amestec de 25 g sulfat de sodiu anhidru conţinînd 2% cărbune vegetal cu cu 1,5 ml sînge conţinînd TETD, pînă se obţine o pulbere fină, se adaugă apoi 1,5 ml soluţie sulfat de cupru (0,002 M), 1,5 ml soluţie tampon borax (pH = 9,4) şi se amestecă bine.

Se trece total pulberea obţinută într-o pîlnie de separaţie se adaugă 30 ml cloroform, se agită puternic 5 minute, se filtrează 20 ml din lichidul extractiv (0,40 ml sînge) şi se colorimetrează.

Pregătirea scării etalon. Se dizolvă într-un balon cotat de 100 ml 0,02 g TETD în cloroform şi se completează la marcă (1 ml = 0,2 mg TETD). Prin diluţii se obţine o soluţie conţinînd 0,01 mg/ml.

În 6 pîlnii de separaţie se pipetează alicote conţinînd de la 0,01 la 0,2 mg TETD. În fiecare pîlnie se adaugă cîte 1,5 ml apă, 1,5 ml soluţie sulfat de cupru 0,002 M, 1,5 ml soluţie tampon borax şi se agită bine. Lichidul se colorează în galben datorită ditiocarbamatului de cupru format şi se extrage cu 10 ml cloroform. După separare, se repetă încă de două ori operaţia de extracţie cu cîte 5 ml cloroform. Se reunesc extrasele cloroformice, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru şi se filtrează într-un balon cotat de 25 ml, avînd grijă de a spăla flaconul şi filtrul de 3—4 ori cu cîte 1 ml cloroform şi se completează la semn. Se citeşte la fotometru în cuve de 2 ml folosind filtrul S_{47}. Concomitent se pregăteşte o probă de compensare fără adaos de TETD. Procedînd după această tehnică, am obţinut datele care au servit la trasarea curbei etalon a TETD. Ea este o dreaptă şi legea Lambert-Beer este respectată între 0,01 şi 0,2 mg TETD/ml (sub 0,01 mg/ml metoda nu dă rezultate).

Am verificat metoda adăugînd la probe de sînge proaspăt provenit de la accidentaţi cantităţi cunoscute de TETD, după care izolarea şi dozarea s-au făcut ca mai sus (tabelul I).

Din tabel rezultă că metoda dă rezultate bune, putîndu-se recupera circa 97 % din cantitatea adăugată.

Față de rezultatele obținute, am aplicat această metodă pe probe de sînge recoltate de la indivizi supuși tratamentului cu TETD și rezultatele sînt trecute în tabelul II.

Am încercat metoda de extracție pe probe de urină, cărora le-am adăugat noi cantități cunoscute de TETD.

Tabelul I

Nr.	mg TETD adăugat	mg TETD găsit	Recuperat %
1	1,2	1,17	97,5
2	1,5	1,46	97,3
3	2,5	2,44	97,6
4	5,0	4,87	97,4
5	10,0	9,75	97,5
6	15,0	14,65	97,6
7	18,0	17,60	97,7
			M= 97,5

Din cauza pigmenților urinari, extractele cloroformice sînt colorate în galben și interferează cu culoarea ditiocarbamatului de cupru, dezavantaj remarcat și de Divatia și colab. (1).

Pentru a înlătura acest inconvenient, am recurs la dozarea indirectă a cuprului din ditiocarbamat. În acest scop, după ce am izolat ditiocarbamatul de cupru prin extragere cu cloroform, după evaporarea acestuia și oxidarea reziduului cu acid azotic, am dozat cuprul prin metoda Spacu (8) $[CuPy_2(SCN)_2]$, de culoare verde-mazăre, solubil în cloroform, cu limită de sensibilitate 1/800 000.

Tabelul II

Nr.	Cazul	TETD administrat (g)	Sînge luat în lucru (ml)	mg TETD găsit raportat la %
1	V.I.	7	1,5	5,75
2	G.G.	20	„	20,75
3	P.A.	5	„	8,00
4	B.E.	15	„	19,25
5	P.S.	10	„	13,00

Pentru dozarea colorimetrică am pregătit scara etalon astfel : într-un balon cotat de 100 ml se dizolvă 3,929 65 p. $CuSO_4 . 5H_2O$ și se completează cu apă la semn (1 ml = 1 mg Cu).

În cinci pîlnii de separare se pipetează alicote conținînd de la 0,01 la 0,16 mg Cu/ml, apoi se completează cu apă la 4 ml și se adaugă cîte 0,5 ml piridină chimic pură (incoloră) și 1 ml soluție 20% tiocianat de potasiu. Se lasă în repaus 20 de minute, după care se extrage de 3 ori cu cîte 8 ml cloroform. Se reunesc extractele cloroformice în baloane cotate de 25 ml și se citesc la fotometru (cuve de 2 ml, filtrul S_{47}), iar ca lichid de compensare se folosesc reactivii de mai sus fără adaos de cupru.

După această tehnică, am obținut datele care au servit la trasarea scării etalon reprezentată printr-o dreaptă care respectă legea Lambert-Beer de la 3 μg Cu/ml.

Metoda a fost verificată cu cantități cunoscute de soluție cloroformică de ditiocarbamat de cupru, care au fost tratate ca mai sus.

Rezultatele obținute se găsesc trecute în tabelul III.

Tabelul III

Nr.	mg TETD luat în lucru	mg TETD-Cu calculat	mg Cu		Recuperat la %
			calculat	găsit	
1	0,1	0,121 4	0,021 4	0,021 2	99,0
2	0,2	0,242 8	0,042 8	0,042 0	98,1
3	0,4	0,485 7	0,085 7	0,084 5	98,6
4	0,8	0,971 4	0,171 4	0,169 5	98,8
5	1,6	1,942 8	0,342 8	0,338 0	98,5
					M = 98,6

Ele dovedesc că metoda este bună și, pentru verificarea ei în practică, am adăugat cantități cunoscute de TETD în probe de urină (5 ml), pe care apoi le-am izolat și dozat după tehnica indicată și rezultatele se găsesc trecute în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr.	mg TETD adăugat	mg Cu		Recuperat %
		calculat	găsit	
1	0,15	0,032 1	0,031 5	98,1
2	0,20	0,042 8	0,042 1	98,5
3	0,40	0,085 6	0,083 8	97,8
4	0,60	0,128 4	0,125 9	98,0
5	1,00	0,214 0	0,210 3	98,2
6	1,20	0,256 8	0,251 5	97,9
				M = 98,2

Metoda dînd rezultate bune, am aplicat-o pe probe de urină provenite de la indivizi internați pentru tratamentul alcoolismului cronic.

Au fost crecetate un număr de 9 probe de urină puse la dispoziție de Spitalul nr. 9 și în toate probele am găsit cantități care depășesc mult (630—815 mg/100 ml urină) cantitățile de TETD administrate.

Interesîndu-ne la clinică, ni s-a comunicat că în cursul tratamentului cu TETD subiecții sînt supuși zilnic unei medicații complexe (Mecopar *, Carbaxin, Metionină, stricnină, Romergan, insulină, Clordelazină, cafeină, Dormital, glucoză, antinevralgice **) și vitamine (PP, B_1, C, Viplex, vitamina B complex etc.).

Este posibil ca medicamentele administrate sau metaboliții care se elimină prin urină să dea cu cuprul o combinație colorată, care interferează ditiocarbamatul de cupru, dînd valori mult mai mari decît cele reale.

Vom continua cercetările, urmărind eliminarea TETD pe serii de bolnavi spitalizați : unii cărora li se administrează numai TETD și altora medicația completă.

---

* Drajeuri conținînd colină, metionină, inozitol, extract hepatic etc.
** Amestec de piramidon, fenacetină, luminal, cafeină și codeină.

CONCLUZII

S-a pus la punct o tehnică pentru izolarea Antalcolului din sînge, metodă care nu poate fi folosită pentru dozarea produsului din urină.

Pentru dozarea Antacolului din urină s-a elaborat o metodă indirectă, bazată pe dozarea colorimetrică a cuprului din ditiocarbamat, prin formarea complexului Spacu.

BIBLIOGRAFIE

1. DIVATIA J., HINE H., BURBRIGE N. — *J. Lab. chim. Med.*, 1952, vol. 39, p. 974 ; Ref. *Z. Anal Chem.*, 1953, vol. 140, p. 229.
2. DOMAR G., FREDGA A., LINDERHOLM H. — *Acta Chim. scand.*, 1949, nr. 3, p. 1 441.
3. GORBACEVA N. A., *Apt. Delo*, 1963, nr. 3, p. 39.
4. ILLCHMANN C., PRIBILLA O. — *Arch. Toxicol.*, 1952—1954, nr. 14. p. 406.
5. OLHA A., HYELT E., TAMMINEN V. — *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1957, nr. 13, p. 227.
6. LACROIX G., MAROZZI E. — *Minerva med. leg.*, 1959, vol. 79, p. 145.
7. HALD J., JACOBSEN E., LARSEN V. — *Acta pharmacol. toxicol.*, 1948, nr. 4, p. 285 ; citat de Vielleforse R., Hanegraaff Ch., *Ann. pharm. franç.*, 1962, vol. 20, p. 480.
8. PAYER R. — *J. Assoc. Agric. Chem.*, 1955, vol. 33, p. 534.
9. PEASE H. — *J. Assoc. Offic. Agr. Chemits.*, 1957, vol. 40, p. 264.
10. RATH H., BECK W. — *Mikrochem Acta*, 1957, p. 485.
11. SPACU G. — *Bul. Soc. şti. (Cluj)*, 1922, vol. 1, p. 284, 296, 352.

Articol intrat în redacţie la 6.III.1965.

Indicele de clasificare : 615.711.1—085.7T.E.T.D.

RÉSUMÉ

G. Borş, N. Ioanid — ESSAIS POUR AMÉLIORER L'ISOLEMENT DE CERTAINES SUBSTANCES DES SOLUTIONS EXTRACTIVES (ETHER ACID). I. ETUDE CHIMICO-TOXICOLOGIQUE DE L'ANTALCOL

On a mis au point une technique pour l'isolement de l'antalcool du sang.

Pour le dosage toxique dans l'urine, a été élaborée une technique nouvelle, basée sur le dosage colorimétrique du cuivre contenu dans le dithiocarbamate, par la formation du complexe Spacou.

ZUSAMMENFASSUNG

G. Borş, N. Ioanid — VERSUCHE ZUR LEICHTEREN AUSSCHEIDUNG GEWISSER STOFFE AUS EXTRAKTIONSLÖSUNGEN (SAURER ÄTHER). I. TOXIKOLOGISCH-CHEMISCHE UNTERSUCHUNG DES PRÄPARATS ANTALCOL

Es wird ein Verfahren zur Darstellung von Antalcool im Blut entwickelt.

Zur Mengenbestimmung des Giftes im Harn wurde eine neue Technik, gegründet auf kolorimetrische Bestimmung des Kupfers im Dithiokarbamat durch Bildung des Spacu-Komplexes, entwickelt.

SUMMARY

G. Borş, N. Ioanid — ATTEMPTS AT IMPROVING THE ISOLATION OF CERTAIN SUBSTANCES FROM EXTRACTIVE SOLUTIONS (ACID ETHER) I. CHEMICO-TOXICOLOGIC INVESTIGATION OF ANTALCOL

The authors devised a technique for the isolation of antalcohol from the blood.

A new technique was likewise developed for determination of the toxic substance in the urine, based upon colorimetric determination of copper in dithiocarbamate by the formation of the Spacu complex.

РЕЗЮМЕ

Г. Борш, Н. Иоанид—ПОПЫТКИ УЛУЧШЕНИЯ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЭКСТРАКТИВНЫХ РАСТВОРОВ (ЭФИР-КИСЛОТЫ). СООБЩЕНИЕ I. ХИМИКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА АНТАЛКОГОЛЬ".

Авторы уточнили метод выделения препарата „анталкоголь" из крови.

Для его количественного определения в моче, они разработали новый метод, основанный на колориметрическом определении меди в ди-тиокарбамате путем образования комплекса Спаку.

RECENZIE

FARMACOPEEA ROMÂNA

Ediţia a VIII-a, Ed. medicală, 1965, 946 p.

Semnalăm cititorilor apariţia ediţiei a VIII-a a Farmacopeei române. Lucrarea a fost alcătuită de colective largi de specialişti sarcina principală revenind Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, factorul responsabil pentru calitatea medicamentelor, care a fost în acelaşi timp, în bună măsură, baza experimentală a cercetărilor efectuate cu acest prilej. Studiul experimental care a stat la baza elaborării monografiilor şi a metodelor generale de analiză a permis introducerea unor indici de calitate superioară.

Denumirile substanţelor organice sînt cele care corespund denumirilor comune internaţionale. Toate monografiile au un titlu principal în limba latină, urmat de traducerea acestuia şi de sinonimele mai cunoscute. La produsele galenice sau alte preparate complexe s-a menţionat o definiţie a acestora.

Substanţele şi preparatele care figurează în farmacopee rezultă din necesităţile actuale ale asistenţei cu medicamente. Majoritatea monografiilor descriu substanţe medicamentoase realizate în ţara noastră. La acestea, se adaugă şi o serie de medicamente din import, care au o utilizare largă. Au fost ameliorate normele de calitate ale formelor farmaceutice, introducîndu-se metode de control mai exigente. La prepararea formelor farmaceutice industriale nu se precizează tehnica de lucru şi excipienţii folosiţi, menţionîndu-se numai condiţiile de calitate care asigură valoarea produselor.

La măsurarea lichidelor s-a introdus cîntărirea, ca metodă generală, renunţîndu-se la sistemul volumetric din ediţia a VII-a.

La metodele de analiză au fost adoptate spectofotometria şi cromatografia şi s-au extins complexometria, nitritometria şi lucrările în mediu neapos.

Medicamentele veterinare, serurile şi vaccinurile nu au fost incluse, urmînd ca acestea să facă obiectul unui supliment. De altfel, în cuvîntul introductiv se anunţă că vor apărea din doi în doi ani suplimente la farmacopee.

Lucrarea este tipărită în condiţii foarte bune.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Raportul scopolamină/hiosciamină la unele specii și varietăți de laur

ÉVA SZÁNTHÓ, I. FÜZI

Lucrare efectuată la I.M.F., Tîrgu Mureș

Într-o comunicare precedentă (1) ne-am ocupat de conținutul în alcaloizi totali la unele specii și varietăți de laur, de distribuția acestui conținut în diferitele organe ale plantei.

Pentru a căpăta, însă, o orientare și mai concludentă asupra conținutului în alcaloizi se impune, în altă ordine de idei, cunoașterea raportului dintre diferiți alcaliozi, precum și biosinteza lor. Această din urmă problemă este abordată de numeroși autori (2, 3, 4, 5, 6, 7). În urmărirea procesului de biosinteză a alcaloizilor Evans și Partridge (8) fac aprecieri și asupra raportului dintre diferiți alcaloizi. Astfel, relevă că în cazul speciei *D.stramonium* vart.*tatula* conținutul în scopolamină raportat la cel în alcaloizi totali este în 24% în semințe, 82% în plante tinere și 30% în plante înflorite. Romeike (9, 10), urmărind variația conținutului în hiosciamină și scopolamină la plantule de 10 și 22 săptămîni (la *D.stramonium* și *D.innoxia),* conchide că în cazul primei, conținutul în scopolamină-hiosciamină este mai mare în frunzele plantulelor de 10 săptămîni (0,006—0,025% respectiv 0,002—0,05). În cazul rădăcinii, conținutul în scopolamină-hiosciamină este aproape identic, indiferent de vîrsta plantulelor. În schimb, în frunze provenite de la plantule de 10 săptămîni de *D.innoxia* nu s-a putut indentifica hiosciamina. În ceea ce privește conținutul în scopolamină a fost aproape dublu în frunze de la exemplare de 22 de săptămîni, față de cele de 10 săptămîni.

Studiind conținutul în scopolamină din frunze, capsule și semințe de diferite specii de Datura, Gherasimenko (11,12) constată că dintre organele vegetative, conținutul în scopolamină cel mai ridicat este în frunze de *D.innoxia* (0,126%). Dintre organele reproductive îl remarcă la semințele de *D.fastuosa* și *D.metel* var.*metel* (0,574% respectiv 0,532%).

Krasowska (13) arată că la *D. innoxia* dintre organele vegetative cel mai ridicat conținut în scopolamină îl au frunzele în luna septembrie (0,171%). În organele reproductive conținutul în scopolamină și hiosciamină cel mai ridicat este în semințe (0,300%, respectiv 0,120% în luna octombrie. Verzárné (14) conchide că în frunzele de *D. stramonium* var. *tatula,* var. *Godroni* și var. *inermis,* alcaloidul dominant este hiosciamina. În ceea ce privește frunzele *D. metel* var. *muricata,* var. *obscura,* predomină în raport egal hiosciamina și meteloidina, alături de care este prezentă — în cantitate mai mică — și scopolamina.

Cercetările privind raportul scopolamină-hiosciamină le-am efectuat cu material recoltat de la exemplare de *Datura* cultivate în Grădina de plante medicinale a Institutului. Recoltarea probelor, conform celor preconizate de a stabili perioada optimă de recoltare, precum şi organele cu cel mai ridicat conţinut în principii active, am făcut-o în faze diferite ale perioadei de vegetaţie, luînd în lucru produs obţinut de pe diferite niveluri de ramificaţie.

Dozarea scopolaminei şi hiosciaminei am făcut-o după o metodă elaborată de Füzi-Szánthó Fülöp (15). Astfel, alcaloizii au fost separaţi prin electroforeză pe hîrtie, şi determinaţi fotocolorimetric din complexul adiţional rezultat între alcaloizii tropanici şi tropeolină 00. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Denumirea plantei	Data recoltării	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)
D. metel var. *muricata*	22.IX.1961	0,072 3	0,113 0
D. metel var. *metel*	„	0,061 4	0,101 0
D. meteloides	„	0,108 5	—
D. sanguinea	„	0,106 2	0,042 3
D. innoxia	„	0,118 2	—
D. stramonium var. *Godroni*	„	0,072 5	0,178 2
D. stramonium var. *inermis*	„	0,051 4	0,106 1
D. stramonium var. *tatula*	„	0,067 0	0,114 8

Din datele inserate în tabelul I, rezultă că, din punctul de vedere al conţinutului în scopolamină, cele mai valoroase sînt frunzele speciilor *D. innoxia, D. meteloides* şi *D. sanguinea.* Un conţinut scăzut în scopolamină au frunzele *D. metel* var. *muricata* şi var. *metel.* În ceea ce priveşte conţinutul în hiosciamină, este semnificativ cel al speciei *D. stramonium*-var-*Godroni,* după care urmează var. *tatula.*

Am urmărit, de asemenea, raportul scopolamină-hiosciamină la frunze recoltate sub prima ramificaţie şi la frunze apicale. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul II.

Tabelul II

Conţinutul în scopolamină-hiosciamină în frunze de diferite specii şi varietăţi de Datura **recoltate pe diferite niveluri de ramificaţie**

Denumirea plantei	Data recoltării	Ramificaţia I		Apicale	
		Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)
D. metel var. *muricata*	22.IX.1961	0,061 0	0,095 1	0,108 1	0,128 2
D. metel var. *metel*	„	0,031 1	0,078 2	0,091 0	0,137 5
D. meteloides	„	0,079 0	—	0,147 4	—
D. sanguinea	„	0,084 0	—	0,162 1	0,059 0
D. innoxia	„	0,082 1	—	0,151 2	—
D. stramonium var. *Godroni*	„	0,033 1	0,124 1	0,082 1	0,186 3
D. stramonium var. *inermis*	„	0,032 1	0,089 1	0,049 2	0,145 9
D. stramonium var. *tatula*	„	—	0,096 0	0,052 1	0,128 5

Din datele cuprinse în tabelul II, reiese că conținutul în alcaloizi este mai scăzut în frunzele recoltate sub prima ramificație față de cele apicale. La acestea din urmă, cel mai ridicat este la speciile *D. sanguinea*, *D. innoxia* și *D. meteloides* (scopolamină). Conținutul în hiosciamină predomină la specia *D. stramonium* var. *Godroni*, urmată de var. *inermis* și var. *tatula*.

În continuare, am urmărit raportul scopolamină-hiosciamină în organele reproductive, capsule și semințe recoltate în faze diferite ale maturației. Rezultatele sînt cuprinse în tabelele III și IV.

Tabelul III

Raportul scopolamină/hiosciamină în capsule de diferite specii de Datura

Denumirea plantei	Data recoltării			
	25. VIII. 1961		19. IX. 1961	
	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)
D. metel var. *muricata*	0,151 6	0,117 6	0,107 2	0,093 3
D. metel var. *metel*	0,293 1	0,084 1	0,201 7	0,096 1
D. meteloides	0,261 8	—	0,232 8	0,042 0
D. innoxia	0,201 8	0,041 1	0,237 2	0,071 2
D. stramonium var. *Godroni*	—	0,162 2	—	0,201 1
D. stramonium var. *inermis*	0,051 2	0,157 8	0,039 1	0,143 7
D. stramonium var. *tatula*	0,091 1	0,242 1	0,068 1	0,203 3

Tabelul IV

Raportul scopolamină/hiosciamină în semnițe de diferite specii de Datura

Denumirea plantei	Data recoltării			
	25. VIII. 1961		19. IX. 1961	
	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)
D. metel var. *muricata*	0,151 2	0,085 1	0,123 1	0,067 0
D. metel var. *metel*	0,216 2	—	0,231 8	—
D. meteloides	0,282 7	0,093 2	0,212 5	0,058 1
D. innoxia	0,241 6	0,056 1	0,306 8	0,081 2
D. stramonium var. *Godroni*	0,031 1	0,167 2	0,031 2	0,221 1
D. stramonium var. *inermis*	0,051 2	0,196 1	—	0,248 7
D. stramonium var. *tatula*	0,061 0	0,181 7	0,042 1	0,261 6

Din datele tabelului III, rezultă că conținutul în scopolamină este mai mare în capsule imature. La specia *D. innoxia*, dimpotrivă, este mai ridicat în capsulele mature. De asemenea și conținutul în hiosciamină. Cel mai bogat conținut în scopolamină se constată la speciile *D. metel* var. *metel*, *D. meteloides* și *D. innoxia*.

Din datele cuprinse în tabelul IV, rezultă că conținutul în scopolamină este ridicat la specia *D. metel* var *metel*, *D. meteloides* și *D.innoxia*. Cel mai ridicat este în semințele mature ale speciei *D. innoxia* (0,306 8%). În ceea ce privește conținutul în hiosciamină, ies în evidență ultimele trei, adică varietățile speciei *D. stramonium*. Și acesta este mai ridicat în semințe mature.

Din datele tabelului V rezultă că conţinutul în principii active la specia *D. innoxia* este localizat mai ales în seminţe (0,317 2% şi că dintre organele vegetative frunza este cea mai bogată în scopolamină.

Tabelul V

Distribuţia conţinutului în scopolamină-hiosciamină în organele vegetative şi reproductive ale speciei D. innoxia

Organul cercetat	Data recoltării	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)
Rădăcină	20.X.1961	0,106 1	0,054 1
Tulpină	„	0,157 1	0,068 0
Frunze	„	0,178 2	0,037 2
Capsule	„	0,262 8	0,074 1
Seminţe	„	0,317 2	0,051 2

Am studiat, în continuare, variaţia conţinutului în scopolamină-hiosciamină la plantule de diferite specii de laur (de circa 40 de zile). Rezultatele sînt cuprinse în tabelul VI.

Tabelul VI

Raportul scopolamină/hiosciamină la plantule de diferite specii de Datura

Denumirea speciei	Organul cercetat	Scopolamină (%)	Hiosciamină (%)
D. innoxia	Rădăcină	0,072 1	—
	Tulpină	0,094 1	—
	Frunze	0,035 2	—
D. meteloides	Rădăcină	0,063 2	—
	Tulpină	0,146 5	—
	Frunze	0,035 1	—
D. stramonium var. *inermis*	Rădăcină	—	0,081 2
	Tulpină	—	0,116 9
	Frunze	—	—
D. stramonium var. *tatula*	Rădăcină	0,087 2	0,153 4
	Tulpină	0,061 2	0,136 4
	Frunze	—	—

Din datele cuprinse în tabelul VI, reiese că plantulele (circa 40 de zile) de *D. innoxia* şi *D. meteloides* nu conţin hiosciamină, iar cele de *D. stramonium* var *inermis* nu conţin scopolamină. În cazul *D. stramonium* var *tatula* s-au indentificat ambii alcaloizi.

BIBLIOGRAFIE

1. SZÁNTHÓ É., FÜZI I. — *Rev. Med. (Tîrgu Mureş)*, 1964, nr. 1, p. 15.
2. ROWSON I. M., JACKSON I. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, nr. 5, p. 178.
3. ROWSON I. M. — *J. Pharm belg.*, 1954, nr. 36, p 195.
4. STEINEGGER E., GESSLER F. — *Pharm. Acta helv.*, 1954, nr. 8, p. 256.
5. STEINEGGER E., GESSLER F. — *Pharm. Acta helv.*, 1955, vol. 30, p. 115.
6. JENTZSCH. K. — *Sci. Pharm.*, 1953, nr. 21, p. 285.
7. VAN SEVEREN R. — *J. Pharm. belg.*, 1959, nr. 12, p. 36.
8. EVANS W. C., PARTRIDGE M. W. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, nr. 5, p. 293.

9. ROMEIKE A. — *Pharmazie*, 1953, nr. 8, p. 668.
10. ROMEIKE A. — *Pharmazie*, 1953, nr. 9, p. 729.
11. GHERASIMENKO I. I., LIBIZOV N. I., NYIKOLSZKAJA B. C., SACIPEROV F. A. — Durman Indejski, Medghiz, Moscova, 1953.
12. GHERASIMENKO I. I. — *Bot. J.*, 1961, vol. XLVI, nr. 8, p. 1 202.
13. KRASOWSKA H. — *Dissert. Pharmac.*, 1961, vol. XIII, nr. 2, p. 181.
14. VERZÁRNÉ P. G., SARKÁNY S. — *Acta pharm. hung*, 1960, nr. 1, p. 22.
15. FÜZI I., SZÁNTHO R., FÜLÖP L. — Comunicare prezentată la Conferința națională, București, 14—16. XI.1963.

Articol intrat în redacție la 4.V.1965.

Indicele de clasificare : 615.776.63 : 615.784.4

RECENZII

RECUEIL INTERNATIONAL DE LÉGISLATION SANITAIRE
(Culegere de legislație sanitară internațională)

În volumul al XVI-lea din 1965, publicat de Organizația Mondială a Sănătății, sînt cuprinse o serie de prevederi din diferite țări, relativ la probleme sanitare, dintre care unele cu caracter farmaceutic.

Astfel, din R. D. Germană, sînt menționate probleme interesante privind legislația referitoare la controlul fabricației și a comerțului de produse farmaceutice.

Din Belgia, sînt prezentate prevederi referitoare la controlul fabricației și al comerțului de produse farmaceutice. Capitole speciale se ocupă de controlul substanțelor terapeutice de origine umană (sînge și produse de sînge), controlul comerțului de produse farmaceutice oficinale. De asemenea, sînt expuse norme obligatorii relativ la publicitatea și informațiile tehnice privind anumite medicamente.

Din Coasta de fildeș, sînt date indicații cu privire la respectarea unui așa-numit cod de deontologie farmaceutică, iar din Honduras sînt prezentate informații cu privire la organizarea profesională a farmaciștilor. Controlul fabricației și comerțul preparatelor farmaceutice și cosmetice din Filipine este redat într-o serie de prevederi cu caracter legislativ. Mai sînt prezentate diferite aspecte din R. P. Polonă, R. P. Ungară, Noua Zeelandă, Portugalia, Turcia, privitor la grefe terapeutice, protecția împotriva razelor ionizante, deontologie, administrare și organizare sanitară etc. De asemenea, este înfățișată legislația sanitară comparată a țărilor membre ale Comunității economice europene.

M. Negulescu

CHIMIA PRODUSELOR FITO-FARMACEUTICE

C. Popa, Rodica Drimuș

Ed. tehnică, 1965, 426 p.

Lucrarea prezintă substanțele chimice care se utilizează pentru combaterea dăunătorilor în agricultură și igienă. Materialul este împărțit în șase părți, care reprezintă principalele grupe de produse fito-farmaceutice : insecticide, acaricide, insectifuge, fungicide, erbicide și rodenticide. În fiecare capitol se descriu grupele principale din clasa respectivă de produși, insistîndu-se asupra substanțelor mai importante. La fiecare substanță se dă formula chimică cu denumirea corespunzătoare, principalele scheme de sinteză, proprietățile fizico-chimice și formele de condiționare ale produselor comerciale. De asemenea, este discutat mecanismul

de acţiune, insistîndu-se asupra toxicităţii pentru om şi animale. Se urmăreşte prezentarea cît mai precisă a domeniului de aplicaţie a produselor descrise, dîndu-se indicaţii asupra modului de folosire.

A fost acordată o atenţie deosebită produselor fito-farmaceutice care se fabrică în prezent în ţara noastră sau celor care au perspectiva de a intra în fabricaţie într-un viitor apropiat. Totodată, sînt prezentate şi o serie de substanţe fabricate în străinătate, care au o circulaţie mai largă în practica combaterii dăunătorilor.

Din lectura materialului, se pot distinge principalele caracteristici ale substanţelor folosite în fito-farmacie, precum şi modul în care acestea pot fi influenţate de numeroşi factori externi. Expunerea unitară şi bine sistematizată face ca această interesantă lucrare să fie uşor de abordat, atingîndu-se prin aceasta obiectivul propus de autori, acela de a pune la îndemîna celor interesaţi noţiuni privind cercetarea, producţia, aplicarea şi toxicologia produselor fito-farmaceutice.

M. Negulescu

ELEMENTE DE FARMACOLOGIE APLICATĂ

P. Gheorghiu, V. Stroescu

Ed. medicală, 1965, 622 p.

Lucrarea urmăreşte să pună la dispoziţia specialiştilor fundamentarea raţională a tratamentului cu medicamente.

Prima parte cuprinde farmacologia generală. În acest cadru, primul capitol se ocupă cu noţiunile despre relaţia dintre diferitele ramuri ale farmacologiei (farmacodinamie, toxicologie, farmacognozie, chimie farmaceutică, farmacografie) cu medicamentul. În continuare, este descrisă acţiunea medicamentelor, în care sînt prezentate: tipurile şi locul de acţiune ale medicamentului, relaţiile dintre structură şi acţiune, factorii care influenţează acţiunea medicamentului, modalităţile de prelungire a efectelor medicamentelor. Urmează un capitol care este rezervat pătrunderii, distribuţiei, metabolismului şi eliminării medicamentelor, după care sînt înfăţişate metodele de studiu farmacodinamic şi problemele de toxicologie generală.

Partea a II-a cuprinde farmacologia mecanismelor nervoase de reglare.

În partea a III-a sînt prezentate noţiuni referitoare la farmacologia mecanismelor umorale de reglare şi a proceselor metabolice.

Partea a IV-a este consacrată cunoştinţelor privitoare la farmacologia organelor excretoare.

Partea a V-a descrie principalele substanţe active folosite în lupta împotriva procesului canceros.

Partea a VI-a cuprinde prezentarea substanţelor active utilizate împotriva organismelor parazitare.

Partea a VII-a şi ultima descrie substanţele folosite în diagnostic.

Autorii au acordat o grijă deosebită părţii de chimie. Denumirile substanţelor sînt date în conformitate cu recomandările O.M.S., acolo unde acestea există. Formulele şi schemele de reacţii sînt date după principii moderne. O serie de scheme clare şi sugestive oferă posibilitatea înţelegerii modului de acţiune. Se insistă asupra efectelor nedorite ale unor medicamente şi asupra aspectelor toxicologice. În întreg materialul se disting orientarea fiziologică şi fiziopatologică raţionale, îmbinate cu temeinice cunoştinţe de biochimie şi chimie farmaceutică. Lucrarea este utilă pentru informarea generală a medicilor, farmaciştilor şi studenţilor.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Acțiunea diuretică a pedunculilor de cireșe și de vișine

ELISABETA RACZ-KOTILLA, G. RACZ
Lucrare efectuată la I.M.F., Tîrgu Mureș

Pedunculii („cozile") de cireșe și de vișine sînt foarte mult utilizate empiric în tratamentul diferitelor boli de rinichi, datorită presupusei lor acțiuni diuretice. În literatura de folclor medical românesc se menționează frecvent întrebuințarea acestui remediu vegetal (1, 5, 6).

Într-o lucrare anterioară (Feszt și colab., 4) am stabilit că cel mai pronunțat efect diuretic îl prezintă infuzia de 1%, obținînd la șobolani un indice diuretic mediu de 1,19. În cursul acestor experiențe, am observat că există deosebiri semnificative între diferitele probe de pedunculi de cireșe și de vișine, în funcție de proveniența lor. În continuare, ne-am propus să urmărim variabilitatea acțiunii diuretice și saluretice, în funcție de soi și de conținutul în potasiu, cu scopul de a contribui la cunoașterea unui produs care va fi oficinalizat în viitoarea ediție a Farmacopeei Române sub denumirea de *Stipites cerasorum.*

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material și *metodă.* Pedunculii au fost recoltați la maturarea fructelor și uscați în strat subțire, în umbră, la temperatura cuprinsă între 25 și 32°. Recoltarea, uscarea și păstrarea s-au făcut pentru toate probele în aceleași condiții. Probele provin de la stațiunile experimentale pomicole Bistrița și Cluj ale Institutului de cercetări horti-viticole [1].

Din fiecare probă s-au făcut infuzii de 1% conform Farmacopeei Române (7). Determinarea acțiunii diuretice a fost efectuată pe șobolani albi, masculi, cu greutate corporală medie de 200 g. În fiecare experiență s-a lucrat cu cîte 16 animale, dintre care 8 au fost tratate cu extractele apoase de cercetat, iar 8 au format lotul martor. Am administrat, prin sondă gastrică, soluțiile extractive încălzite la temperatura de 37°, în doză de 50 ml/kilocorp. Seriile martor au primit, de asemenea prin sondă gastrică, o doză identică de apă distilată încălzită la 37°. Animalele au fost așezate cîte patru în dispozitive pentru recoltarea urinii, determinîndu-se cantitatea de urină excretată în primele 5 ore după administrare. Animalelor nu li s-au dat alimente cu 12 ore înainte de începerea experiențelor

[1] Aducem cele mai vii mulțumiri acad. T. Bordeianu pentru sprijinul multilateral acordat în aceste cercetări. De asemenea, exprimăm mulțumiri cand. în științe Andrei Gherghi (Bistrița) și chimistei Elisabeta Dancanits (Cluj) pentru probele pe care ni le-au trimis.

(Farmer şi Lockett, 3). Fiecare experienţă a fost repetată de 3 ori. Observaţiile se referă asupra unui număr total de 1 644 de experienţe individuale, iar datele cuprinse în tabele reprezintă media a 4 determinări.

Activitatea diuretică s-a exprimat calculîndu-se indicele diuretic care reprezintă raportul dintre volumul de urină excretată în decurs de 5 ore la seria tratată faţă de seria martor. Ca substanţă de referinţă, am utilizat teofilina administrată în soluţie, în condiţii identice, în doza uzuală de 1 mg/kilocorp. Indicele diuretic al substanţei de referinţă a fost de 1,26.

Pentru a urmări eliminarea electroliţilor, am determinat concentraţia de potasiu şi de sodiu a urinii la fotometrul cu flacără şi concentraţia de clor cu metoda argentometrică după Volhard. Am calculat indicele saluretic pentru aceşti ioni, valoare care reprezintă raportul cantităţilor eliminate în decurs de 5 ore (mg/kilocorp) faţă de conţinutul în săruri al urinii recoltate de la seria martor. De asemenea, am determinat conţinutul în potasiu al infuziilor, prin intermediul aceleiaşi metode.

REZULTATE

Rezultatele determinărilor sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Soiul		Provenienţa	Conţinutul extractelor în potasiu (mg%)	Indicele diuretic	Indicele saluretic		
					K	Na	Cl
Cireşe							
Ramon Olivia		Bistriţa	14	1,13	1,27	1,53	1,67
Negru timpuriu		,,	13	1,25	1,30	1,37	1,58
Germersdorfer		,,	13	1,07	1,34	1,44	1,78
Bigarreau Dönissen		,,	11	1,14	1,12	1,33	1,52
Bigarreau Dönissen		Cluj	14	1,27	1,38	1,45	1,68
Locale de Bistriţa		Bistriţa	8	1,21	1,29	1,71	2,13
Cireşe sălbatice		,,	11	1,14	1,21	1,28	1,34
Vişine							
Timpurii engleze		Bistriţa	6	1,06	1,08	1,14	1,28
Crişane		,,	6	1,00	1,06	1,10	1,12
Spaniole		,,	12	1,17	1,20	1,34	1,56
Gobet mare		Cluj	6	0,97	1,00	0,97	1,01
Jósika Gábor		,,	7	0,93	0,75	0,79	0,89
Fromm		,,	9	1,01	0,95	1,02	0,99
Polevka		,,	9,5	1,12	1,35	1,58	1,86
Mocăneşti		Bistriţa	11	1,14	1,17	1,21	1,33
Hibrid vişine	15/22	Cluj	8	1,08	1,08	1,04	1,20
Idem	16/23	,,	8,5	0,98	1,06	1,18	1,24
Idem	16/22	,,	10,5	1,20	1,28	1,23	1,45
Idem	22/25	,,	8	1,01	1,13	1,27	1,49

După cum se poate stabili din tabelul I, activitatea diuretică este mediocră, ajungînd la valorile obţinute cu substanţa de referinţă. Este de remarcat că la unele probe (vişine Crişane, Fromm) nu s-a înregistrat

un efect diuretic, iar la altele (vişine Gobet mare, Jósika Gábor, vişine hibrid 16/23), indicele diuretic a scăzut sub unitate. Totodată este de remarcat că toate aceste probe au provenit de la vişini.

În ceea ce priveşte indicele saluretic, excreţia de ioni de potasiu, sodiu şi clor a fost accentuată la probele cu un indice diuretic relativ mare ; astfel : la cireşele Bigarreau Dönissen (provenienţa Cluj), locale Bistriţa, vişinile Spaniole, hibridul vişine 16/22. În majoritatea cazurilor s-a găsit o excreţie relativ mai pronunţată de ioni de sodiu şi de clor, în comparaţie cu ionii de potasiu, aspect favorabil din punct de vedere terapeutic.

De obicei se consideră că presupusa acţiune diuretică a produsului *Stipites cerasorum* se datoreşte conţinutului relativ ridicat de potasiu, sărurile de potasiu fiind acceptate ca principii active (2). În cazul în care comparăm conţinutul în potasiu al infuziilor cu acţiunea diuretică, putem constata că nu există un paralelism între cei doi factori, întrucît unele probe bogate în potasiu (cireşele sălbatice, Ramon Oliva, Germersdorfer) prezintă un indice diuretic mic sau mediocru. Pe de altă parte, se poate constata, totuşi, că probele cu o acţiune diuretică pronunţată sînt totodată relativ bogate în potasiu (cireşele Bigarreau Dönissen (provenienţa Cluj), negru timpuriu, vişinele Spaniole, hibrid 16/22), cu unele excepţii (vişinele Mocăneşti). Probele cu un conţinut scăzut în potasiu (6—7 mg% potasiu în extractul apos) prezintă, fără excepţie, o slabă acţiune diuretică (vişinele Timpurii engleze, Crişane, Gobet mare, Jósika Gábor).

Pentru a cunoaşte mai bine rolul potasiului, am administrat şobolanilor soluţii de clorură de potasiu şi am adăugat apoi clorură de potasiu unor infuzii cu acţiune diuretică cunoscută. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul II.

Tabelul II

Substanţa administrată	Conţinutul în potasiu (mg %)	Indicele diuretic
Soluţie de clorură de potasiu	200	1,04
Idem	250	1,07
Idem	300	1,04
Infuzie 1 % pedunculi de cireşe Germersdorfer	13	1,03
Aceeaşi infuzie cu adaos de clorură de potasiu	13+150 = 163	1,10
Infuzie 1 % pedunculi de vişine Mocăneşti	11	1,14
Aceeaşi infuzie cu adaos de clorură de potasiu	11+150 = 161	1,20

Datele cuprinse în tabelul II confirmă acţiunea slab diuretică a sărurilor de potasiu, indicele diuretic fiind cuprins, în dozele utilizate, între 1,04 şi 1,07. Adăugînd clorură de potasiu la infuziile de pedunculi de cireşe şi de vişine, se observă mărirea indicelui diuretic la valori mai mari decît cele corespunzătoare conţinutului total în potasiu (obţinut prin adăugarea la conţinutul în potasiu provenit din drog a unei cantităţi adecvate de clorură de potasiu).

CONCLUZII

1. Acţiunea diuretică a infuziei de 1% de *Stipites cerasorum* este slabă, ajungînd la valorile obţinute cu teofilină (1,26), utilizată ca substanţă de referinţă. Dintre soiurile analizate, cele mai bune rezultate s-au obţinut la cireşele Negre timpurii, Bigarreau Dönissen, local Bistriţa, la vişinele Spaniole şi Mocăneşti, precum şi la hibridul 16/22. Valoarea maximă în privinţa indicelui diuretic s-a obţinut la soiul de cireşe Bigarreau Dönissen.

2. Indicele saluretic este, de obicei, favorabil în privinţa excreţiei sporite de ioni de sodiu şi de clor în comparaţie cu ionii de potasiu. Valorile maxime privind indicele saluretic s-au obţinut la cireşul local de Bistriţa (K = 1,29 ; Na = 1,71 ; Cl =2,13). Dat fiind că la acest soi şi indicele diuretic de 1,21 este corespunzător, considerăm că pedunculii de cireşe local Bistriţa merită, în primul rînd, să fie utilizate în scopuri terapeutice.

3. Activitatea diuretică este parţial condiţionată de conţinutul în potasiu al drogului. Prin administrare concomitentă de clorură de potasiu şi de infuzie de *Stipites cerasorum* se obţine un indice diuretic mai mare decît prin administrare exclusivă de potasiu, în doze corespunzătoare, ceea ce presupune existenţa unor compuşi cu proprietate diuretică, care acţionează sinergic cu ionii de potasiu.

BIBLIOGRAFIE

1. BUTURĂ V. — Plante cunoscute şi întrebuinţate de românii din Ardeal, *Bul. grăd. botanice (Cluj)*, 1935, nr. 15, p. 219.
2. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU C. — Formular fitoterapeutic, Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale, Bucureşti, 1958.
3. FARMER J. B., LOCKETT M. F. — A note on the antidiuretic effect of small amounts of isoprenaline in rats, *Pharm. Pharmacol.*, 1961, nr. 13, p. 412.
4. FESZT GH., RÁCZ-KOTILLA E., RÁCZ G. — Acţiunea diuretică şi saluretică a produselor vegetale *Stigmata maidis*, *Stipites cerasorum* şi *Semen citrulli*, Conferinţa naţională de farmacie, Bucureşti, 1963 (*Revista Med. (Tîrgu Mureş)*, 1964, vol. 10, nr. 2).
5. GOMOIU V. — Medicina populară, *Mişcarea medicală română*, 1943, nr. 16, p. 307.
6. LEON N. — Istoria naturală medicală, *Analele Academiei Române*, 1903, vol. 25, secţ. şt.
7. * * * — Farmacopeea română, ediţia a VII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1956.

Articol intrat în redacţie la 29.VIII.1964.

Indicele de clasificare : 615.761.453

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Flora medicinală spontană din pădurea Bîrnova

ŞT. G. CIULEI, ECATERINA CIULEI

Inițiativei luate în ultimii ani de către o serie de colective de farmaciști, de a identifica și carta plantele medicinale din flora spontană, în scopul valorificării acestei bogății naturale a țării noastre, ne-am alăturat și noi.

În lucrarea de față vom expune rezultatele cercetărilor noastre, făcute între anii 1959 și 1962, asupra florei medicinale din pădurea Bîrnova-Iași.

Acțiunea aceasta nu este lipsită de interes, avîndu-se în vedere bogăția floristică a acestei regiuni, precum și posibilitățile de acces ușoare care permit o exploatare avantajoasă ; cercetările pur botanice făcute asupra acestei regiuni nu au putut furniza datele necesare pentru valorificarea ei.

Au fost luate în considerare numai plantele cu folosire în medicină și acelea cerute de industria de medicamente ; aprecierile cu privire la cantitățile de plante sau părțile de plante care se pot colecta dintr-o regiune se referă la drogul uscat și au o valoare relativă, deoarece, ulterior, pot surveni pe teren o serie de modificări, mai mult sau mai puțin importante, ca : creșterea tăierilor recente, împădurirea poienilor etc., care fac ca această cartare după cîțiva ani să nu mai corespundă întru totul realității.

CONSIDERAȚII GEOGRAFICE ȘI GEOLOGICE ASUPRA PĂDURII BÎRNOVA

Pădurea Bîrnova-Iași se află în partea de sud-est a Iașului, la o depărtare de circa 14—15 km și face parte din masivul Bîrnova, care se întinde pe mai multe mii de hectare.

Pădurea Bîrnova acoperă 2 078 ha și se mărginește : la nord, cu satele Curmătura, Piciorul Lupului și Pietrăria și cu islazurile comunelor : Ciurea, Todirel și Bîrnova ; la est, se găsește satul Poieni și pădurea Poieni (UP_1 Poieni) ; la vest, satul Mogoșești și pădurea cu același nume (UP_2 Mogoșești), iar la sud, se mărginește cu satul Slobozia și cu pădurea Dobrovăț (UP_3 Nastea).

Terenul pe care se întinde pădurea cuprinde : dealuri, coaste, văi, brăzdate de o serie de pîraie ca : Huidreag, Oița (în partea de nord-vest) ; pîrîul Rusului, Bătrînei, Humorului, în partea centrală și Nicolina, Damian, Teiului, Vinului și Omului mort, în partea de sud-est a pădurii.

Altitudinea este cuprinsă între 260 și 380 m deasupra nivelului mării.

În partea de nord-vest, pădurea este tăiată de linia ferată Iași-Vaslui și de șoseaua Ciurea-Slobozia, precum și de numeroase drumuri de exploatare ca : Dobrovăț, drumul Fălcii în partea de nord : drumul Bîrnovei, Păduret și drumul Humăriei în partea de sud-est. Afară de acestea, se mai întîlnesc numeroase drumeaguri înfundate.

Solul dealurilor este alcătuit din argile mărnoase și loess, peste care se află un strat de humus, nisip, calcar oolitic sau gresie ; văile sînt acoperite cu sol cenușiu-brun de pădure podzolic, iar coastele, în mare parte, din soluri argiloase și nisipoase, cernoziom degradat sau loess argilos.

Pădurea Bîrnova are un climat de silvo-stepă, cu temperatura medie în jur de 9,6° și cu o precipitație medie cuprinsă între 525 și 625 mm.

CONSIDERAȚII BOTANICE

Pădurea Bîrnova, în afară de cîteva pîlcuri de conifere cultivate (*Picea excelsa* Link și *Pinus silvestris* L.), aflate la altitudinea maximă, este alcătuită din : *stejar, fag* și *șleau* (amestec de foioase : *carpen, ulm, jugastru, paltin, tei, alun, corn* și altele).

La marginea pădurii se găsesc pîlcuri de *Pirus piraster* Medik, *Evonymus europaea* L., *Viburnum lantana* L., și *V. opulus* L., *Crataegus monogyna* Jacq. și *C. oxyacantha* L., *Rhamnus frangula* L. și *R. cathartica* L., *Sambucus nigra* L., *Rosa canina* L. și altele.

Vegetația herbacee este bine reprezentată, începînd din primăvară, de speciile care înfloresc și fructifică înainte de apariția frunzelor la arbori ; după deschiderea frunzelor, lipsa de lumină face ca pădurea să fie mai săracă în plante ierboase ; poienile, luminișurile și tăieturile recente conțin bogate asociații de graminee, leguminoase și composee.

CERCETĂRI PE TEREN

Cercetările noastre pe teren au urmărit răspîndirea naturală a plantelor medicinale care cresc de-a lungul drumurilor, a pîraielor, în poieni, tăieri recente, prin făget și stejăriș, precum și pe marginea pădurii, pe islazurile învecinate și pe locurile cultivate de la marginea pădurii. În parchetele mari, flora a fost urmărită pînă la o adîncime de 250—300 m în interior.

În pădurea de fag, aflată la altitudinea maximă a pădurii Bîrnova, pe marginea drumurilor, pe coaste și de o parte și de alta a liniei ferate, am întîlnit : *Viburnum opulus, Mentha longifolia* L., *Tussilago farfara* L. și *Equisetum arvense* L. ; la limitele pădurii de fag găsim o serie de arbori și arbuști cu folosire medicinală, care se întîlnesc și în toată pădurea de stejar, ca : *Tilia platyphyllos* Scopi. și *Tilia cordata* Mill., *Cornus mas* L., *Rhamnus cathartica* L. și *R. frangula* L. ; la marginea pădurii de stejar și în șleau găsim : *Crataegus monogyna* Jacq. și *C. oxyacantha* L., răzleț, *Rosa canina* L. ; prin rărituri, pe marginea drumurilor de exploatare și pe coaste abundă *Rubus tomentosus* Borkh ; în pădurea de stejar și șleau întîlnim foarte des *Viscum album* L., parazitînd diverse specii de carpen, stejar, salcie etc. Dintre plantele erbacee aflate în șleau

și uneori chiar în pădurile mari de stejar menționăm : *Atropa belladona* L., și mai rar *Digitalis ambigua* Murr. În locurile umbroase, prin fundul văilor, pe marginea pîraielor, am întîlnit deseori pîlcuri mari de : *Lycopodium clavatum* L., *Pulmonaria officinalis* L., *Asperula odorata* L., alături de : *Equisetum arvense* L., *Tussilago farafara* L. și *Polygonum hydropiper* L. Prin poieni, pe marginea drumurilor, precum și de o parte și de alta a liniei ferate, am întîlnit covoare nesfîrșite, alcătuite din : *Primula officinalis* (I.) Hill., *Ononis spinosa* L., *Plantago lanceolata* L., *Plantago media* L., *Thymus collinus* Auct., *Trifolium repens* L., *Hypericum perforatum* L., *Inula helenium* L., *Saponaria officinalis* L., *Origanum vulgare* L., și *Althaea offcinalis* L., iar în locurile umede și tăieturi recente din pădurea de stejar și carpen, găsim cantități mari de : *Urtica dioica* L., *Mentha longifolia* (L), Nath., *Trifolium repens* L., și *Valeriana officinalis* L. ; în asociația de stejar-carpen vegetează : *Convallaria majalis L.*, *Althaea officinalis* L. și sporadic *Humulus lupulus* L. La marginea pădurii întîlnim o bogată vegetație alcătuită din : *Fragaria vesca* L., *Plantago media* L., *Primula officinalis* (L.) Hill., *Althaea officinalis* L., *verbascum phlomoides* L. și altele, iar în locurile cultivate din vecinătatea pădurii : *Papaver rhoeas* L., *Centaurea cyanus* L., *Cichorium intibus* L., și uneori *Hyoscyamus niger* L.

În cele ce urmează redăm plantele identificate în limitele cercetate, în cantități aproximative, exprimate în kilogram-drog uscat. Pentru a putea fi mai ușor urmărite, au fost date în ordinea clasificării botanice, indicîndu-se pe lîngă cantități și locurile în care au fost frecvent întîlnite :

Equisetum arvense L. *(Pteridophyta), herba* 800, aflată în pîlcuri mari, de o parte și de alta a drumului de exploatare Dobrovăț, a drumului Fălcii, lîngă drumul Bătrînei, lîngă drumul de care ce duce la cabana Bîrnova, în partea inferioară a abruptului superior al dealului Bîrnova, ca și în valea pîrîului Oița și Huidreag.

Dryopterix filix mas (L.) Schott. *(Polypodiaceae), rizom* 800, aflată de o parte și de alta a drumului care duce la cabana Bîrnova, lîngă drumul Dobrovăț, pe partea de apus a liniei ferate, deasupra tunelului, precum și de o parte și de alta a cărării ce duce de la gară la Sanatoriul Bîrnova.

Populus nigra L. *(Salicaceae), gemmae* 800, întîlnit pe tot versantul nordic al dealului Bîrnova, în jurul tunelului, precum și pe valea pîraielor : Huidreag, Oița, Nicolina și Bătrîna. *Salix alba* L. *cortex* 500, se găsește alături de speciile *S. caprea* L. și *S. viminalis* L. în șleau și în fundul văilor spre satele : Curmătura, Piciorul lupului, Slobozia și Todirel.

Humulus lupulus L. *(Moraceae)* în poienile : Piciorul Lupului și Ciurea, ca și în luminișurile din apropierea tunelului ; *Urtica dioica* L. *(Urticaceae), folium* 150, aflată în tăieturi recente spre islazul Bîrnova, pe marginea drumurilor : Pădureț și Ciurea, a liniei ferate etc.

Viscum album L. *(Loranthaceae), stipites cum folium* 500, parazitînd diverse specii de *Salix, Populus, Carpinus* și *Quercus,* se întîlnește în toată pădurea de stejar și șleau. *Saponaria officinalis* L. *(Caryophyllaceae), radix* 200, găsită în jurul tunelului, pe marginea drumului de exploatare Bîrnova, a drumului Fălcii și Humăriei, precum și prin poienile Dobrovăț și Ciurea. *Polygonum hydropiper* L. *(Polygonaceae),* 200, se întîlnește foarte frecvent în fundul văilor umede și pe marginea pîraielor Damian, Teiului și Vinului.

Din *Rosaceae,* am găsit următoarele plante cu folosire medicală : *Crataegus monogyna* Jacq. *flores* 1 200 ; crește din abundență pe toată partea de sud-est a pădurii, spre satele Slobozia, Dobrovăț și Poieni, precum și în partea de nod-vest, spre satele Curmătura și Piciorului Lupului, unde se găsește amestecat adeseori cu *C. oxyacantha* L., *Rubus tomentosus* Borkh., *folium* 300, aflat pe marginea drumurilor de exploatare : Păduret, drumul Bîrnovei, drumul Fălcii și Dobrovăț, precum și în luminișurile din preajma tunelului ; *Fragaria vesca* L., 150, găsită în poienile dinspre satele : Piciorul Lupului, Bîrnova și Ciurea, în luminișurile din jurul tunelului, precum și în tăieturile recente de pe valea pîrîului Vinului ; *Rosa canina* L., *fructus* 1 500, pe marginea stejărișului dinspre satele Curmătura și Piciorul Lupului, precum și pe marginea pădurii dinspre satele Slobozia și Dobrovăț ; *Prunus spinosa* L., *flores* 500, pe toată marginea de sud-est a pădurii, precum și pe dealurile spre satele Curmătura și Piciorul Lupului, unde găsim și *Geum urbanum* L.

Ononis spinosa L. *(Leguminosae), herba* 150, aflată pe versantul sudic al dealului Bîrnova, de o parte și de alta a căii ferate ce coboară spre Grajduri, pe pajiștea de la marginea pădurii spre satele Slobozia și Mogoșești, alături de *Melilotus officinalis* (L.) Medik.

Gentiana sanguinea L., și *G. silvestris* L. *(Gentianaceae)* sînt întîlnite numai în cîteva locuri răzlețe, în poiana Bîrnova și Ciurea.

Rhamnus cathartica L. *(Rhamnaceae), cortex* 1 000, foarte des în șleau și în stejăriș, uneori alături de *R. frangula* L. *cortex* 1 000.

Tilia cordata Mill. și *T. tomentosa* Munch. sînt foarte comune în toată pădurea Bîrnova ; în cantitate mai mică și numai cultivat în jurul gării și Sanatoriului Bîrnova se găsește *Tilia plathyphyllos* Scopi *(Tiliaceae), flores* 1 200.

Din familia *Malvaceae,* găsim : *Althaea offcinalis* L. *radix* 800, se întîlnește în poiana Bîrnova, pe marginea pîraielor, în apropierea satelor Slobozia și Dobrovăț, pe marginea drumului Bătrînei, precum și în tăieturile recente de pe valea pîrîului Nicolina și Huidreag. *Hypericum perforatum* L. *(Hypericaceae), flores* 200, se întîlnește foarte des în poieni și tăieturi recente, pe marginea drumurilor : Păduret, Bîrnova și Humăriei ; *Primula officinalis* (L.) Hill. *(Primulaceae), radix* 1 000, cantități foarte mari se întîlnesc în poienile : Piciorul Lupului și Dobrovăț ; în tăieturile recente din preajma pîrîului Vinului și Bătrînei, pe pajiștile din apropierea liniei ferate, în luminișurile din preajma tunelului și în alte locuri.

Din *Borraginaceae,* găsim *Pulmonaria officinalis* L., alături de *Gynoclossum oficinalis* L. și *Symphytum officinalis* L., care cresc în toate poienile, în locurile umede, în tăierile recente de pe valea pîrîului Teiului, ca și pe marginea șoselei Ciurea-Slobozia, iar din *Labiatae : Origanum vulgare* L., 300, care crește din abundență în poieni, la marginea pădurii, ca și în tăierile recente de pe valea pîrîului Nicolina, Bătrînei și Huidreag ; *Thymus serpillum* L., 300, foarte des întîlnit alături de *Primula,* pe pajiștea din apropierea gării Bîrnova, în apropierea satelor Slobozia și Piciorul Lupului ; în fînețele din poienile Bîrnova și Ciurea, însoțit adesea de *Lamium album* L. S. Din *Solanaceae,* se întîlnesc, în tăieturile recente din pădurea de stejar și uneori în șleau, mari întinderi de *Atropa belladona* L., *radix et folium* 2 200 ; pe marginea lanurilor și a ogoarelor cultivate din apropierea pădurii, în jurul Sanatoriului, spre satul Slobozia se întîlnește *Hyos-*

cyamus niger L. Din *Scrophulariaceae: Digitalis ambigua* Murr, se întîlneşte doar în cîteva locuri ca: pe marginea drumului de exploatare care duce la cabana Bîrnova, în apropierea tunelului şi pe marginea drumului Humăriei; *Verbascum phlomoides* L., *flores* 1 000, foarte comun în toate luminişurile, poienile şi pajiştile de la marginea pădurii; cantităţi mari se găsesc spre satele Slobozia, Curmătura şi Piciorul Lupului, din *Plantaginaceae,* se găsesc: *Plantago lanceolata* L., *folium* 300, *P. media* L. şi *P. major* L. se întîlnesc foarte des pe toate pajiştile de la marginea pădurii, în preajma gării şi în luminişurile din preajma tunelului; din *Rubiaceae,* întîlnim doar *Asperula odorata* L., *herba* 50, în poienile Bîrnova şi Dobrovăţ. Din *Caprifoliaceae: Sambucus nigra* L., *flores* 50 şi *S. ebulus* L., *radix* 50, care se întîlnesc în şleau şi pe dealurile din preajma satelor: Curmătura, Piciorul Lupului şi Slobozia.

Foarte comune în cărpiniş şi aluniş, în preajma tunelului ca şi în preajma satelor Dobrovăţ şi Mogoşeşti sînt: *Viburnum lantana* L., *cortex* 100 şi *V. opulus* L., *cortex* 200.

Valeriana officinalis L., *radix* 500 *(Valerianaceae),* o găsim în cantităţi apreciabile în locurile umede din preajma pîraielor Huidreag şi Oiţa, precum şi pe marginea drumului Humăriei şi Dobrovăţ, iar din *Compositae,* întîlnim: *Inula helenium* L., *radix* 500, în poieni şi tăieturi recente, în partea de sud-est a pădurii, alături de *Achillea millefolium* L., 500; în fundul văilor şi pe malul pîraielor creşte din abundenţă *Tussilago farfara* L., folium 200.

CONCLUZII

Din cercetările făcute asupra răspîndirii plantelor medicinale din flora spontană a pădurii Bîrnova-Iaşi, reiese că, în condiţii avantajoase, se pot colecta cantităţi însemnate de plante medicinale necesare farmaciei şi industriei noastre de medicamente.

Articol intrat în redacţie la 20.X.1965.

Indicele de clasificare: 615.32

DIN ACTIVITATEA SECŢIILOR DE FARMACIE ALE FILIALELOR U.S.S.M.

Subfiliala Cluj

Şedinţa din 28.I.1965

Prof. *V. Galea, M. Arieşan, N. Preda, C. Tărmure:* „Cercetări chimico-toxicologice asupra medicamentelor de tip flavonic (oxiflavil)" (referat).

V. Constantinescu, E. Czitron, dr. *F. Weress:* „Alginatul de sodiu şi unele posibilităţi de aplicare a sa în practica farmaceutică".

Conf. *S. Pop, M. Kory, dr. C. Goşa, V. Aruştei, F. Gagiu:* „Acţiunea unui preparat pe bază de terpene, denumit Renolitol, asupra aparatului renal".

Şedinţa din 4.III.1965

Prof. *V. Ciocănelea:* „Consideraţii cu privire la calitatea formelor galenice a medicamentelor destinate terapiei infantile" (referat).

Prof. *V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş:* „Studii asupra unor noi forme galenice uşor administrabile la copii. Nota I. Sirop polivitaminat".

Prof. *V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Aurelia Rub-Saidac, Viorica Filipaş, Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton,* prof. *Iuliana Ţîrlea:* „Studii asupra unor noi forme galenice uşor administrabile la copii. Nota II. Granulate expandate cu vitamina C".

Colectivul Farmaciei de stat nr. 4 Cluj: „Terapeutica şi receptura nitrofuranului".

Şedinţa din 15.IV.1965

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, conf. *O. Pop, Cornelia Hampu:* „Forme medicamentoase cu săruri de calciu şi fosfor destinate terapeuticii infantile perorale. Nota III. Medicamente lichide".

Prof. *V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici,* ing. *I. Tomoioagă, I. Marton,* conf. *O. Pop, Cornelia Hampu:* „Forme medicamentoase cu săruri de calciu şi fosfor destinate terapeuticii infantile perorale. Nota IV. Granulate expandate cu săruri de calciu şi fosfor".

V. *Constantinescu, E. Czitron:* „Consideraţii cu privire la puritatea bacteriologică a unor substanţe farmaceutice".

Şedinţa din 27.V.1965

Prof. *V. Ciocănelea, I. Ban, L. Pastor, Gh. Suciu, L. Munteanu, L. Marcu,* dr. *E. Bergner,* dr. *S. Bogdan,* conf. *S. Pop, M. Kory:* „Unele date cu privire la supozitoarele cu cloramfenicol şi streptomicină".

Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş, prof. *V. Ciocănelea,* prof. *Iuliana Ţîrlea,* dr. *L. Toma,* dr. *E. Paţiu,* dr. *I. Pîrîu:* „Studii asupra unor noi forme galenice administrabile la copii de 0—3 ani".

Prof. *A. Radu, E. Andronescu, L. Proinov, Gr. Suciu, V. Hodişan:* „Contribuţii la studiul sărurilor hidrosolubile de clorofilă. Nota I".

Prof. *A. Radu, E. Andronescu, V. Hodişan*: „Experimentări biologice cu sărurile hidrosolubile de clorofilă. Nota II".

Prof. *A. Radu, A. Popper-Cîmpeanu, V. Hodişan, M. Tămaş:* „Efectul clorofilinei cupro-sodice asupra creşterii plantulelor de grîu şi asupra diviziunii celulelor din rădăcina acestor plantule. Nota III".

Şedinţa din 2.VII.1965

Elena Surtea, N. Lozonschi: „Aspecte privind utilizarea antibioticelor uzuale" (referat).

V. Constantinescu, E. Czitron, dr. *F. Weress:* „Pelicule medicamentoase pe bază de alginat de sodiu".

Prof. *A. Radu,* conf. *S. Pop, V. Rub-Saidac, M. Kory, V. Hodişan, M. Tămaş:* „Acţiunea cicatrizantă a sării hidrosolubile de clorofilă. Nota IV".

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Considerații asupra metodei de dozare a alcoolului în soluții extractive, înscrisă în F.R.VIII

E. SAVOPOL, VERONA IONICĂ, NATALIA VITEC, IOSEFINA MARINESCU

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Calitatea soluțiilor extractive alcoolice, cît și stabilitatea lor în timp depinde, în cea mai mare măsură, de concentrația alcoolului folosit la preparare, de aceea toate farmacopeele prevăd dozarea alcoolului, în special în tincturi.

F. R. VIII prevede, pentru determinarea alcoolului în tincturi, stabilirea densității amestecului apă-alcool obținut prin distilarea acestora. Spre deosebire de F. R. VII, precauțiile luate pentru purificarea distilatului nu sînt considerate suficiente, de aceea se prevede verificarea prin determinarea în paralel a indicelui de refracție.

Alte farmacopee înscriu pentru determinarea alcoolului în tincturi și alte metode mai expeditive.

Astfel, Farmacopeea sovietică, ediția a IX-a, stabilește concentrația alcoolică a tincturilor prin determinarea punctului de fierbere a tincturii, eliminînd operația de distilare.

Norma internă de generalități ,,Soluții extractive" prevede metoda de dozare a alcoolului prin deplasarea cu carbonat de potasiu a acestuia din amestecul apă-alcool obținut prin distilarea tincturilor. Această metodă figurează și în D.A.B. VI, dar a fost înlocuită în D.A.B. VII cu metoda clasică adoptată de toate farmacopeele.

Un studiu critic al acestor metode, precum și a metodei înscrise în F.R. VII, comparativ cu metoda așa cum este prevăzută în F.R. VIII, arată criteriile de care s-a ținut seama la alegerea acestei metode.

a) *Dozarea alcoolului* prin deplasare cu carbonat de potasiu din distilat a fost verificată pe amestecuri de apă-alcool și pe un număr de extracte fluide și tincturi.

Din rezultatele prezentate în tabelul I se observă că metoda se pretează pe amestecuri de apă-alcool, dar că, aplicată pe soluții extractive, abaterile întrec mult limitele universal admise pentru determinarea alcoolului în tincturi.

Principala sursă de erori la această metodă o constituie determinarea volumului alcoolului deplasat, datorită faptului că stabilirea meniscului superior într-un cilindru gradat este lipsită de precizie, intervenind

curbura diferită, dependent de secțiunea cilindrului și tendința alcoolului de a se ridica pe pereții cilindrului acoperit cu cristale de carbonat de potasiu.

Tabelul I

Denumirea produsului	Metoda utilizată		Abateri
	F. R. VIII	N. I. și D. A. B.VI	
Alcool 40°	39,60	38,00	− 1,60
Alcool 60°	60,20	57,00	− 3,20
Extract de ardei	67,90	72,82	+ 4,92
Extract de boldo	62,65	62,43	− 0,22
Extract de cola	59,25	52,03	− 7,22
Extract de convolvulus	54,20	40,70	−13,50
Extract de frangula	59,25	52,03	− 7,22
Extract de gențiană	41,00	36,41	− 4,59
Extract de hamamelis	33,82	31,24	− 2,58
Extract de viburn	46,30	36,41	− 9,89
Tinctura anticolerina	70,60	67,65	− 2,95
	64,60	67,65	+ 3,25
Tinctură de aconit	88,75	93,65	+ 4,90
Tinctură de ardei	62,65	62,43	− 0,22
Tinctura amara	39,86	37,40	− 2,46
Tinctură de arnica	64,40	62,43	− 1,97
Tinctură de benzoe	84,50	83,24	− 1,26
Tinctură de beladonă	69,70	72,82	+ 3,12
Tinctură de cantarida	68,35	67,65	− 0,70
Tinctură de china	66,15	62,43	− 3,72
Tinctură de china compusă	66,15	62,43	− 3,72
Tinctură de coji de portocale	57,55	52,03	− 5,52
Tinctură de cola	62,75	57,23	− 5,52
Tinctură de crateg	55,86	52,03	− 3,82
Tinctură de digitala	92,05	86,02	− 6,03
Tinctură de eucalipt	64,40	52,03	−12,37
	62,65	52,03	−10,62
Tinctură de gențiană	67,90	72,82	+ 4,92
Tinctură de hamamelis	69,70	72,82	+ 3,12
Tinctură de hidrastis	67,90	62,43	− 5,47
Tinctură de hiosciam	67,90	62,65	− 0,25
Tinctură de jaborandi	66,15	62,43	− 3,72
Tinctură de lobelia	67,50	72,82	+ 5,32
Tinctură de mentă	84,55	88,00	+ 3,45
Tinctură de nucă vomică	69,70	72,82	+ 3,12
Tinctură de opiu	62,70	62,43	− 0,27
Tinctură de pasiflora	58,85	62,43	+ 3,58
Tinctură de ratania	67,90	67,65	− 0,25
Tinctură de revent	64,85	62,43	− 2,42
Tinctură de saponaria	73,70	67,65	− 6,05
Tinctură de strofant	64,40	67,65	+ 3,25
Tinctură de tim	59,25	57,23	− 2,02
Tinctură de valeriană	67,90	72,82	+ 4,92
Tinctură de valeriană eterată	55,85	52,03	− 3,82
Tinctură de viburn	67,90	67,65	− 0,25

Stabilirea suprafeței inferioare a stratului alcoolic este jenată de eventualele emulsii care se formează îndeosebi la tincturile de arnica, boldo, digitala, frangula, revent, timus, hamamelis, la extractele fluide cu reziduu mare și la tinctura anticolerina.

Altă cauză de eroare o constituie posibilitatea evaporării alcoolului pînă la saturarea spațiului liber din cilindrul gradat.

Utilizarea de eprubete gradate în locul cilindrilor gradaţi nu elimină aceste surse de erori.

b) *Metoda de dozare a alcoolului în tincturi, prin determinarea punctului de fierbere.* Această metodă constă în determinarea punctului de fierbere a tincturii şi compararea rezultatului obţinut cu un tabel stabilit experimental.

Verificarea acestei metode, care este foarte expeditivă, pe un număr de tincturi a dus la rezultate nereproductibile. Acest fapt îşi găseşte explicaţia în observaţiile făcute în cursul studiului nostru, rezultatele fiind influenţate de mai mulţi factori şi anume :

— volumul tincturii luate în lucru ; dacă variem volumul între 25 şi 75 ml, rezultatele obţinute vor fi 37—39° pentru o tinctură de 40°, respectiv 83—87° pentru o tinctură de 89° concentraţie alcoolică ;

— capacitatea de răcire a refrigerentului, putîndu-se obţine rezultate variind între 53 şi 68 °, în loc de 64,4° ;

— cantitatea de reziduu ;

— precizia determinării temperaturii (o eroare de o zecime de grad corespunde unei variaţii de 1 % alcool v/v) ;

— presiunea atmosferică (o variaţie de 15 mm presiune corespunde unei erori de 5,5 % alcool v/v).

Din rezultatele obţinute şi observaţiile făcute reiese necesitatea utilizării unui aparat standardizat şi a unor condiţii indentice de lucru ; atît determinările, cît şi întocmirea tabelului de echivalenţe trebuind să se efectueze cu acelaşi aparat.

În institut au fost confecţionate două aparate, folosindu-se termometre divizate în zecimi de grad.

Rezultatele pe cîteva tincturi (tabelul II) arată, totuşi, abateri care depăşesc limitele admise pentru determinarea alcoolului în tincturi.

Tabelul II

Denumirea tincturii	Metoda utilizată		Abateri
	F. R. VIII.	F. U. R. S. S. modificată	
Ratania	64,40	60	−4,40
Menta	90,00	86	−4,00
Genţiana	64,40	65	+0,60
Beladona	69,70	65	−4,70
Valeriana	50,90	50	−0,90
Saponaria	66,15	65	−1,15
Pasiflora	58,40	60	+1,60
China	63,00	60	−3,00
Crateg	56,00	58	+2,00
Valeriana	70,27	68	−2,27
Amara	36,30	34	−2,30
China	64,40	65	+0,60
Crateg	55,85	55	−0,85
Genţiana	66,15	65	−0,15
Genţiana	64,40	68	+3,60
Menta	84,55	87	+2,45
Valeriana	52,50	54	+1,50
			−4,7— +3,6%
			−6,7— +3,5%

c) *Metoda de dozare a alcoolului în tincturi prin determinarea densității distilatului.* În linii mari, această metodă, așa cum este prevăzută în F.R. VIII, constă din distilarea produsului, determinarea purității distilatului prin stabilirea greutății specifice și a indicelui de refracție și determinarea concentrației alcoolice dependent de densitatea distilatului.

Față de F.R. VII, metoda prezintă diferențe, în faptul că precauțiile prevăzute în F.R. VII pentru obținerea unui distilat pur nu sînt considerate suficiente, în distilat trecînd o parte din substanțele volatile sau antrenabile cu vapori.

Acest fapt a fost demonstrat pe o serie de tincturi supuse determinării alcoolului, riguros, după prevederile F. R. VII.

S-au făcut astfel următoarele observații :

— distilatele prezintă în unele cazuri miros puternic (cinamom, beladona, hamamelis etc.) ;

— distilatele sînt uneori opalescente sau tulburi, dependent de durata distilării, iar rezultatele obținute la dozarea alcoolului arată un paralelism între aspectul distilatelor și abaterile rezultatelor pe aceeași probă ;

Tabelul III

Denumirea tincturii	Aspectul	Concentrația alcoolică (c)
Arnica	1. Tulbure	66,15
	Slab-opalescent	64,40
	II. Opalescent	64,40
	Slab-opalescent	62,65
Coji de portocale	I. Opalescent	60,90
	Clar	55,89
	II. Opalescent	60,90
	Slab-opalescent	57,55
	Clar	55,85
Tim	I. Opalescent	66,15
	Opalescent	64,40
	Foarte slab-opalescent	59,25
Digitala	I. Opalescent	97,25
	Slab-opalescent	95,35
Hidrastis	I. Opalescent	69,70
	Opalescent	67,90
	Foarte slab-opalescent	64,40
Frangula	I. Opalescent-verzui	59,25
	Foarte slab-opalescent	57,55

Unele distilate sînt colorate verzui (frangula, lobelia etc.) ;

— unele distilate agitate cu eter de petrol au cedat solventului substanțe care la tratare cu acid sulfuric (după îndepărtarea solventului) se colorează (aconit, hamamelis, cola, valeriana, coca, beladona, ardei, frangula etc.) ;

— unele distilate agitate cu carbonat de potasiu dau emulsii la zona de separare a alcoolului (arnica, boldo, frangula, digitala, nuca vomică etc.) ;

— distilatele tincturilor cu oximetilantrachinone dau reacția Bornträger ;

— indicele de refracţie a distilatelor arată, în unele cazuri, o concentraţie alcoolică diferită de aceea corespunzătoare densităţii, precum reiese din tabelul IV.

Tabelul IV

Denumirea	Densitatea distilatului	Indicele de refracţie	
		Corespunzător densităţii	Aflat
Tinctură de aconit	0,978 6	1,342 6	1,342 0
Tinctură de ardei	0,975 4	1,344 5	1,344 5
Tinctură de beladonă	0,982 3	1,340 6	1 340 5
Tinctură de boldo	0,970 6	1,347 0	1,347 2
Tinctură de coca	0,981 5	1,341 0	1,341 0
Tinctură de eucalipt	0,977 6	1,343 9	1,343 2
Tinctură de hamamelis	0,988 7	1,337 4	1,338 0
Tinctură de hidrastis	0,976 6	1,344 0	1,343 8
Tinctură de mentă	0,976 2	1,344 0	1,343 0
Tinctură de scorţişoară	0,974 6	1,344 0	1,345 0
Tinctură de valeriană	0,985 5	1,339 0	1,339 0

Determinarea în paralel a densităţii şi a indicelui de refracţie a distilatului permite stabilirea tincturilor la care dozarea alcoolului se poate efectua în condiţiile F. R. VII şi a acelora la care mai este necesară o purificare a distilatului.

Din rezultatele prezentate în tabelul IV se observă că la tincturile de beladonă, coca, valeriană etc. distilatul este suficient de pur, în timp ce la tincturile de eucalipt, hamamelis, cinamom etc., purificarea preconizată de F. R. VII nu este suficientă. Trecînd la purificarea distilatelor prin spălare cu eter de petrol şi redistilare, rezultatele obţinute prin determinarea densităţii şi indicelui de refracţie se suprapun (tabelul V).

Tabelul V

Denumirea tincturii	Distilatul nr.	Densitate	Concentraţie	Densitate	Concentraţie
Eucalipt	I	0,977 6	17,85	1,343 9	18,90
	II	0,978 2	17,28	1,343 0	17,56
Scorţişoară	I	0,974 6	20,68	1,344 0	19,16
	II	0,976 6	18,79	1,344 0	19,16
Hidrastis	I	0,976 6	18,79	1,344 0	19,16
	II	0,977 0	18,41	1,343 3	18,34
Mentă	I	0,976 2	19,17	1,334 0	19,16
Ardei	I	0,975 4	19,93	1,344 5	19,93
Boldo	I	0,970 6	23,33	1,347 0	23,99

CONCLUZII

Ca urmare a studiului critic comparativ asupra metodelor de dozare a alcoolului în soluţiile extractive alcoolice, se trag următoarele concluzii :

— limitele prevăzute în majoritatea farmacopeelor pentru concentraţia alcoolică a soluţiilor extractive nu permit utilizarea metodelor de determinare a alcoolului prin deplasare cu carbonat de potasiu. Această metodă nu poate figura nici în norma internă a industriei de medicamente ;

— metoda de determinare a alcoolului prin stabilirea punctului de fierbere a tincturilor, chiar dacă se utilizează aparate şi mod de lucru standardizate, dă rezultate informative şi nu poate figura în farmacopee ;

— metoda descrisă în F. R. VII are aplicaţii limitate, întrucît măsurile prevăzute pentru obţinerea de distilate pure sînt insuficiente pentru a da siguranţă determinărilor ;

— metoda prevăzută în F. R. VIII elimină această nesiguranţă, introducînd verificarea purităţii distilatului prin stabilirea în paralel atît a densităţii, cît şi a indicelui de refracţie a acestuia.

Articol intrat în redacţie la 20.XI.1964.

Indicele de clasificare : 615.711.1—015.3

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Determinarea activității antifungice a griseofulvinei

S. BOTEANU, S. COROI-NEGRU

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

O dată cu descoperirea antibioticelor antifungice, locul substanțelor chimice în tratamentul micozelor a fost ocupat de aceste produse, iar Nystatinul, Amfotericina și griseofulvina au dus la o adevărată revoluție a terapeuticii micozelor.

Griseofulvina a fost descoperită în 1938 de Oxford, Raistrick și Simonart, fiind un produs de metabolism a lui *Penicillium griseofulvum*. Structura sa chimică a putut fi elucidată abia în anul 1951 de Grova, Ismany, MacMillan, Mulholland și Rogers, iar în anul 1958, Riehl a introdus această substanță în patologia umană.

În scurt timp a devenit evident faptul că noul antibiotic reprezintă un fungistatic activ în tratamentul dermatomicozelor.

Griseofulvina este activă față de specii de *Microsporum*, *Epidermophyton* și *Trichophyton*. Nu are acțiune asupra speciei *Candida albicans*. Este lipsită de toxicitate, efectele secundare fiind de o intensitate redusă și avînd o frecvență foarte mică. Are o acțiune foarte slabă antibacteriană, astfel încît administrarea pe cale digestivă nu antrenează nici o modificare a florei intenstinale.

Dat fiind activitatea sa marcată asupra dermatofitelor, griseofulvina își găsește o largă întrebuințare clinică.

În comerț, griseofulvina se mai găsește sub denumirea de Likuden, sub formă de comprimate care conțin 125 și 250 mg substanță activă pe comprimat.

Farmacopeele nu prevăd metoda de control pentru acest antifungic, iar literatura de specialitate consultată indică numeroase date clinice fără să fie descrisă vreo metodă de determinare a activității antifungice a griseofulvinei.

Necesitatea efectuării unui control asupra preparatelor care conțin antifungic ne-a determinat să întreprindem unele cercetări în vederea găsirii unei metodologii de control microbiologic al acestui antibiotic.

Cercetătorii sovietici indică date în legătură cu activitatea griseofulvinei în concentrații de 0,85—0,025 μg/ml în micozele superficiale și în concentrații de 0,031 μg/ml în micozele patogene profunde.

Alte lucrări din literatură au arătat activitatea acestui antifungic față de majoritatea dermatofitelor, în special față de *Epidermophyton*

floccosum, Microsporum audouini, canis, Trichophyton mentagrophytes, ruburum, tonsurans, gypseum şi *violaceum.*

Alţi cercetători afirmă că acest antifungic are un efect scăzut faţă de tulpini de *Candida albicans* sau *pseudotropicalis.*

Rezultatele obţinute de noi, în urma cercetărilor făcute pe un număr de 20 de tulpini de *Candida albicans* de diverse provenienţe, izolate de la bolnavi, ne-au dovedit lipsa de activitate a griseofulvinei faţă de acest microorganism.

Determinarea concentraţiei minime inhibitoare a griseofulvinei faţă de tulpini de *Trichophyton* şi *Epidermophyton* a arătat sensibilitatea tulpinilor de *Trichophyton gypseum, mentagrophytes* şi *tonsurans* (0,03 µg/ml) faţă de tulpinile de *Trichophyton rubrum, violaceum* şi *verucosum* (0,06 µg/ml).

Epidermophyton inquinale şi *floccosum* au prezentat o concentraţie minimă inhibitoare, mai mică decît a *Trichophyton gypseum,* dar mai mare decît *Trichophyton verucosum* (0,04).

Dat fiind sensibilitatea tulpinilor de *Trichophyton gypseum, mentagrophytes* şi *tonsurans* la acest antifungic, ne-am propus să adaptăm la metoda difuzimetrică unul din aceste microorganisme.

Pentru adaptarea tulpinii, am experimentat medii de cultură cu formule diferite. Dintre acestea, rezultate satisfăcătoare au fost obţinute pe mediul Fragner, mediul cu pulpă de morcovi şi mediul Hallmann. Cele mai bune rezultate s-au obţinut pe mediul Sabouraud, prin reducerea cantităţii de peptonă şi glucoză şi adăugarea unei cantităţi mici de clorură de sodiu.

Mediul de cultură conţine : glucoză — 40 g, peptonă — 10 g, clorură de sodiu — 1,5 g, agar — 30 g, apă distilată *ad* 1 000 ml. pH mediului după sterilizare este de 5,8—6.

Pentru întreţinerea tulpinii s-a folosit acelaşi mediu fără glucoză.

Activitatea antifungică a griseofulvinei am determinat-o comparînd zona din produsul de cercetat care inhibează creşterea unei culturi de microorganism sensibil cu doza de preparat standard de antibiotic antifungic care produce acelaşi grad de inhibiţie.

Experimentările au fost făcute cu tulpini de 5 zile de *Trichophyton gypseum, mentagrophytes* şi *tonsurans,* din care s-au preparat suspensii în mediul Sabouraud lichid.

Cu aceste suspensii s-au însămînţat în suprafaţă plăci conţinînd mediul de dozare, termostazia acestora fiind de 96 de ore la temperatura de 37°.

Atît substanţa de referinţă, cît şi probele au fost dizolvate în dimetilformamidă, diluţiile de lucru fiind făcute în soluţii fosfat-tampon pH 7, pînă la concentraţii de 1 000—750—500—250 mg/ml.

După terminarea termostaziei, se măsoară zonele de inhibiţie din plăcile Petri şi se calculează mediile aritmetice a valorilor obţinute.

Rezultatele se înscriu pe fişe semilogaritmice, raportîndu-se proba cercetată la substanţa de referinţă.

Din cercetările noastre s-a desprins faptul că rezultatele sînt mai bune cînd s-a folosit ca microorganism sensibil *Trichophyton gypseum,* acesta avînd o creştere mai uniformă şi o durată de dezvoltare mai mică (5 zile) decît *Trichophyton mentagrophytes* şi *tonsurans* (7 zile).

O creştere regulată şi cu aceeaşi perioadă de dezvoltare s-a obţinut şi întrebuinţînd ca microorganism sensibil o tulpină de *Epidermophyton floccosum*, obţinîndu-se însă zone de inhibiţie mai mici decît în cazul folosirii lui *Trichophyton gypseum*.

Rezultatele cercetărilor noastre sînt reprezentate în graficul din fig. 1.

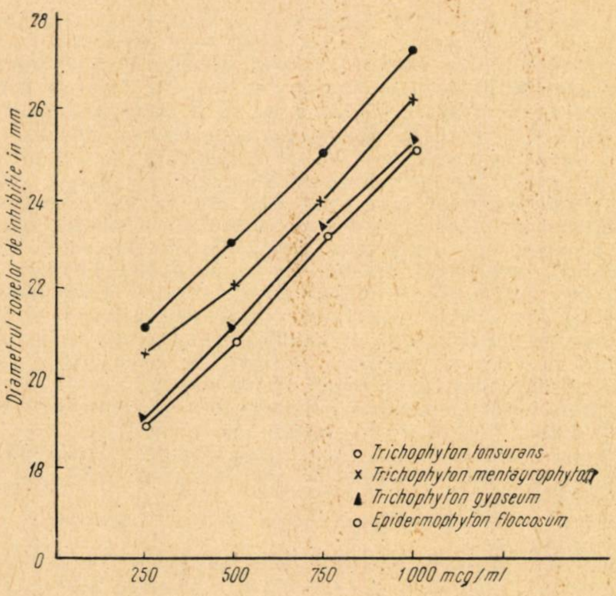


Fig. 1.

CONCLUZII

Necesitatea verificării activităţii antifungice a produselor cu griseofulvină a impus stabilirea unei metode de dozare microbiologică a acestui antifungic.

În lucrarea de faţă s-a urmărit adaptarea unei tulpini sensibile de *Trichophyton* la metoda de dozare difuzimetrică în suprafaţă.

Din cercetările întreprinse s-a constatat că cele mai bune rezultate s-au obţinut cu o tulpină de *Trichophyton gypseum*, recomandîndu-se acest microorganism ca test pentru determinare.

Ca mediu de dozare s-a folosit un mediu Sabouraud modificat, cu care s-a obţinut o creştere uniformă a microorganismului, scurtîndu-se perioada de incubare de la 7 la 4—5 zile.

Dizolvarea antifungicului s-a făcut în dimetilformamidă, diluţiile de lucru fiind executate în soluţie fosfat—tampon pH 7.

Metoda propusă are avantajul sensibilităţii şi a unei precizii satisfăcătoare.

Articol intrat în redacţie la 25.XI.1964.

Indicele de clasificare : 615.779.95 griseofulvina

RECENZIE

DRUGS IN CURRENT USE 1965 (MEDICAMENTE DE UZ CURENT 1965),

Walter Modell

152 p., Ed. Springer, New York, 1965

Lucrarea reprezintă o listă alfabetică a medicamentelor de uz curent în terapeutică, unele a căror valoare este pe deplin verificată, altele mai noi, a căror utilitate este recunoscută. În completare sînt descrise foarte sumar și produsele care, din cauza toxicității, au fost scoase din uz, dar care se întîlnesc totuși în literatură de specialitate, precum și altele vechi, a căror acțiune farmacodinamică este depășită. Autorul precizează că menționarea acestor medicamente în lucrare nu trebuie luată ca o recomandare și că au fost incluse numai pentru o mai completă informare, specificîndu-se valoarea fiecăruia în parte.

Numărul medicamentelor care apar este din ce în ce mai mare și autorul consideră că pentru o evidență corectă este necesară o revizuire anuală. Pentru cele mai cunoscute produse sînt menționate grupa farmacodinamică, unele date fizice, acțiunea terapeutică, toxicitatea, modul de administrare, formele farmaceutice și dozele. De cele mai multe ori, se atrage atenția asupra unor efecte secundare, a contraindicațiilor și a utilității îndoielnice ; de asemenea, acolo unde este cazul, se atrage atenția asupra nestabilității, a condițiilor speciale pentru conservare și a limitelor de timp în care se produc modificări în proprietățile farmacodinamice. Toate acestea sînt redate însă într-o formă foarte concisă.

Medicamentele neexperimentate suficient sînt prezentate foarte sumar, pînă cînd, în decursul anilor, poziția lor în terapeutică se verifică.

Ele sînt trecute sub denumirea lor comună internațională (D.C.I.) și se menționează pentru fiecare numele depus cel mai cunoscut, fără însă ca lista acestor nume să fie completă.

Foarte pe scurt sînt prezentate grupele farmacodinamice de medicamente cu principalele lor întrebuințări.

Într-o astfel de lucrare rezumativă nu a fost posibil să se înscrie toate medicamentele. Asociațiile de produse au fost omise, deoarece sînt mult prea multe și imposibil de clasificat. Au fost de asemenea omise vaccinurile, agenții imunologici și agenții de diagnostic radioactivi, care sînt folosiți numai de specialiști, au fost însă incluse medicamentele radioactive folosite în tratament.

Pentru a nu da o extindere prea mare, au fost redate numai sumar substanțele folosite pentru prepararea formelor farmaceutice, solvenți, vehicule, coloranți, agenți de emulsionare etc., deoarece nu sînt medicamente în sens farmacodinamic.

Ca surse de informare s-au folosit Farmacopeea Statelor Unite, Formularul Național American, Colecția de medicamente noi și neoficiale, Enciclopedia medicamentelor moderne etc.

Căutînd să elaboreze o lucrare cît mai concisă, autorul alege materialul cu multă exigență și izbutește să redea esențialul asupra fiecărui medicament.

Cartea este foarte utilă pentru o informare imediată, ușor de consultat și are o valoare practică apreciabilă. Este tipărită, ca toate lucrările din Editura Springer, în foarte bune condiții.

V. Zotta

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Prepararea ovulelor gelatinoase cu soluţie de Fenosept 2‰

C. CALOTESCU, MARTA BARTALAN, DOINA CALOTESCU, P. ROZEN

Lucrare efectuată în Farmacia nr. 1, Ploieşti

Datorită proprietăţilor bacteriostatice şi mai ales antifungice şi dezinfectante, Fenoseptul se prescrie şi sub formă de ovule. Formula după care se prepară aceste ovule este:

Rp.:	Fenosept soluţie 2‰	1,50 — 3 g
	Masă gelatinoasă ptr. un ovul	*q.s.*

Prepararea acestor ovule ridică anumite probleme, datorită transformărilor pe care le suferă substanţa activă în combinaţie cu gelatina şi glicerina, sub influenţa căldurii. Transformările amintite sînt marcate de apariţia unui precipitat alb sau negru în masa gelatinoasă, atunci cînd proporţia de soluţie de Fenosept 2‰ depăşeşte 25%, faţă de masa gelatinoasă.

Cum majoritatea aparatelor de turnat ovule dau ovule cu greutate totală între 3,50 şi 5 g, atunci cînd se lucrează corect, fenomenele amintite se evidenţiază uşor.

Desigur că transformări apar şi la diluţii sub 25% dar, datorită cantităţii mici de mercur din molecula de Fenosept, nu se pot decela cu ochiul liber.

Prepararea acestei formule se poate executa în două moduri şi anume:

a) cu masă gelatinoasă preparată după F.R.VII, adăugîndu-se soluţie de Fenosept în masa răcită la 40—50°, după cum prevede şi fişa tehnică nr. 63;

b) se prepară masa de ovul din gelatină, direct cu soluţie de Fenosept şi glicerină, încălzind pe baia de apă la 85°.

În primul caz, la adăugarea soluţiei de Fenosept, masa gelatinoasă se tulbură — apare un precipitat alb; încălzind preparatul pe baia de apă la 85°, masa devine brun-cenuşie prin înnegrirea precipitatului alb.

În cazul preparării masei de ovul direct cu soluţie Fenosept la 85°, coloraţia brun-cenuşie apare de la început, fără să se treacă prin faza intermediară de tulbureală.

Din cele relatate, reiese că stabilitatea soluţiei de Fenosept este influenţată de celelalte componente în mod negativ, producîndu-se transformări chimice nedorite.

În acest fel, preparatul nu mai corespunde din punct de vedere farmaceutic.

În vederea obținerii unor ovule corespunzătoare din punct de vedere farmaceutic și terapeutic, am întreprins o serie de experimentări, pentru a obține produsul dorit, fără a mai ține seamă de proporția amestecului dintre Fenosept și masa gelatinoasă.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Experimentarea a fost condusă în trei direcții și anume:

I. *Verificarea calității componentelor.*

II. *Comportarea preparatului în funcție de temperatură, pH, stabilizanți și conservare.*

III. *Verificarea efectului bacteriostatic al preparatului obținut.*

I. Pentru verificarea calității componentelor s-a lucrat cu cinci serii de Fenosept: 0163207013; 0363219101; 05647229901; 06647354—2; 08647476—2 și cu două sorturi de gelatină: gelatină în plăci groase și în plăci subțiri.

Pentru soluția de Fenosept, analiza s-a executat după norma internă nr. 1243/1961, iar pentru gelatină după F.R.VII.

Rezultatele la prepararea ovulelor au fost asemănătoare, obținîndu-se același răspuns, la condiții de lucru identice, atît în ceea ce privește sorturile de gelatină, cît și în ceea ce privește seriile de Fenosept.

II. Pentru urmărirea comportării preparatului, în funcție de temperatură, pH, stabilizanți și conservare, s-au făcut o serie de încercări cu diferite formule, dintre care demne de amintit sînt cele redate în tabelul I.

DISCUTAREA REZULTATELOR

În urma experimentării, s-au obținut ovule care prezentau trei aspecte diferite:

1. Ovule cu aspect brun-cenușiu, obținute la prepararea formulei nr. 1 și 3.

2. Ovule cu aspect tulbure, obținute la prepararea după formula nr 2, 4, 5.

3. Ovule cu aspect limpede, ușor opalescent, obținute cu formula nr. 6 și 7.

Se constată că masa de ovul preparată cu gelatină își schimbă aspectul în funcție de pH și temperatură.

În primul preparat în care pH masei este acid 6 și temperatura de preparate este de 85°, soluția de Fenosept este descompusă și masa se colorează în brun-cenușiu. Menținînd pH acid 6 și reducînd temperatura de preparare de la 85 la 45°, aspectul ovulelor se îmbunătățește: nu mai apare precipitat negru, ci un precipitat alb (formula nr. 2).

Modificînd pH-ul la alcalin pH 8 și lucrînd la temperatura de 45°, se obțin ovule corespunzătoare din punct de vedere farmaceutic — masă translucidă ușor opalescentă, care nu-și modifică aspectul în timp (formula nr. 7).

Se constată totodată că pH neutru nu este suficient pentru a menține neschimbat preparatul în timpul conservării.

Tabelul I

Comportarea soluției de Fenosept $2^0/_{00}$ în masă gelatinoasă
în funcție de: stabilizant, temperatură, pH, conservare

Nr.	Formula	Temperatura preparării	pH masei	Aspectul masei de ovule	Conservare			Observații
					10 zile	20 de zile	30 de zile	
0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Gelatină 0,50 g — groasă — subțire Glicerină 2 g Soluție Fenosept 1,50 g	85°	6	brun-cenușiu depune pp.	—	—	—	Prepararea masei se face direct cu soluție de Fenosept
2	Masă gelatinoasă * — subțire	45°	6	tulbure	tulbure-cenușiu			
	— groasă 2,50 g			brun-cenușiu	—	—	—	
	Soluție Fenosept 1,50 g	85°	6		—	—	—	
3	Masă gelatinoasă 2,50 g	45°	5	„	—	—	—	Se formează acid gliceroboric. Activează descompunerea
	Soluție Fenosept 1,50 g + acid boric 2 %	85°	5	depune pp. negru	—	—	—	
4	Masă gelatinoasă 2,50 g	45°	7,5	opalescent	cenușiu-tulbure; tulbure			Spumifică abundent prin degajare de CO_2
	Soluție Fenosept 1,50 g + $NaHCO_3$ 2 %	85°	7,5	tulbure	—	—	—	
5	Masă gelatinoasă 2,50 g Soluție Fenosept 1,50 g + Na_2HPO_4 2 %	45°	7,5	opalescent	tulbure; tulbure-cenușiu			—
6	Masă gelatinoasă + NaOH la pH=8; 2,50 g Soluție Fenosept 1,50 g	45°	8	limpede translucid	limpede-translucid			
7	Masă glicerinată de agar-agar 3 % 2,50 g Soluție Fenosept 1,50	85°	5,5	„	„			

* Masa gelatinoasă s-a preparat după F.R.VII. pH s-a luat cu hîrtie-indicator universal.

Încercarea de a stabiliza soluția de Fenosept prin adăugarea de acid boric sau fosfat acid de sodiu, după indicațiile din literatură, nu a dat rezultate, acidul boric formează cu glicerina acid gliceroboric, care modifică pH spre acid, pH 5, domeniu de activizare a formării precipitatului negru, iar fosfatul acid de sodiu adăugat nu ridică valorile pH în așa măsură ca să asigure conservarea în timp a preparatului.

Apariția fenomenelor amintite mai sus ne îndreptățește să credem că transformările produse se datoresc gelatinei.

Reacțile chimice apărute în ovule sînt asemănătoare ca aspect cu reacțiile de identificare ale soluției de Fenosept, reacții care se produc în prezența sulfurii de sodiu.

Acest lucru ne face să presupunem că datorită urmelor de anhidridă sulfuroasă (F. R. VII admite 0,075%), precum și datorită proprietăților reducătoare ale gelatinei, o parte din mercurul legat organic este scos din complex și transformat fie în săruri anorganice, fie în mercur metalic.

Apariția precipitatului alb din prima fază și transformarea lui în precipitat negru confirmă acest lucru.

Aceste fenomene se produc numai în mediul acid și sînt activate de temperatură. Reducînd temperatura de preparare de la 85 la 45° și modificînd pH de la 6 la 8 cu NaOH, reacțiile de reducere nu mai au loc.

Gelatina este răspunzătoare de cele amintite fiindcă, înlocuind cu agar-agar masa de ovul, nu mai apare nici o modificare, chiar la temperatura de 85° și pH 5,5.

Datorită inerției chimice, agarul asigură preparatului o foarte bună stabilitate. Ovulele cu agar au prezentat însă o rigiditate mai mare, care ne-a făcut să presupunem că se vor dizolva greu la întrebuințare. Pentru verificarea dizolvării lor, în comparație cu ovulele preparate pe bază de gelatină, am făcut mai multe încercări :

S-au preparat ovule cu agar-agar în diferite concentrații : 1,5 g% ; 2 g% ; 2,5 g% ; 3 g%, în apă și glicerină, părți egale (Lomüller) s-au introdus într-un balon Erlenmeyer de 100 ml cu 50 ml apă distilată.

S-a introdus și un ovul preparat cu masă gelatinoasă după formula nr. 7; s-au ținut la termostat la 37,5°, agitînd din 10 în 10 minute.

Rezultat. Ovulele cu gelatină s-au dizolvat în 20 de minute, ovulele cu agar, indiferent de concentrația în agar, după 48 de ore erau aproape intacte, deci ovulele cu agar nu se pot folosi.

III. *Determinarea efectului bacteriostatic.* Determinarea efectului bacteriostatic s-a executat după N.I. Nr. 1 243/1961 a Ministerului Industriei Petrolului și Chimiei, lucrîndu-se pe patru probe, conform tabelului II.

MODUL DE LUCRU

Din fiecare preparat s-au executat cîte 6 probe cu următoarele diluții : 1/2 500 ; 1/5 000 ; 1/10 000 ; 1/15 000 ; 1/20 000 ; 1/25 000, în cîte 10 ml bulion, s-a adăugat cîte 0,10 ml dintr-o cultură proaspătă (24 de ore) de *Staphylococcus aureus.*

Tuburile au fost ținute 24 de ore la temperatura de 37° la termostat.

Prevederile cer ca primele patru tuburi să rămînă limpezi, ceea ce denotă că efectul bacteriostatic nu este anulat iar ultimele două tuburi să se tulbure, semn că stafilococul s-a dezvoltat.

Tabelul II

Rezultatele obținute la determinarea efectului bacteriostatic

Proba cercetată	Diluții					
	1/2 500	1/5 000	1/10 000	1/15 000	1/20 000	1/25 000
Prevederi	—	—	—	—	+	+
Proba martor. Soluție Fenosept 2 ‰	—	—	—	—	+	+
Masă ovule cu aspect brun-cenușiu. Formula nr. 1	—	—	—	—	+	+
Masă de ovule cu aspect tulbure necorespunzător. Formula nr. 2	—	—	—	∓	+	+
Masă de ovule translucidă. Formula nr. 6	—	—	—	—	+	+

Se constată că acțiunea bacteriostatică se manifestă la toate probele experimentate și este conformă cu prevederile.

Menținerea acțiunii bacteriostatice ne determină să presupunem următoarele explicații :

— o parte din substanța activă (Fenosept) a fost transformată fie în mercur metalic (cazul înnegririi), fie într-o sare de mercur anorganică.

Or, este cunoscut că atît mercurul, cît și sărurile sale au acțiune bacteriostatică, deci ele formîndu-se nu au scăzut ci și-au menținut proprietățile bacteriostatice.

Acest lucru a determinat ca rezultatele să fie conform cu prevederile.

Ceea ce a intervenit însă în conținutul preparatului este creșterea toxicității, căci atît sărurile anorganice de mercur, cît și mercurul metalic, au acțiune toxică mult mai pronunțată decît sărurile organice.

Literatura arată diferența de valoare toxică între Fenosept și sublimat — de 22 de ori mai puțin toxic.

Deci, ovulele în care au apărut manifestări ale transformărilor intervenite nu pot fi folosite, datorită creșterii toxicității.

CONCLUZII

1. La prepararea ovulelor gelatinoase cu soluție de Fenosept (2‰, cînd proporția de soluție Fenosept depășește 25% față de masa gelatinoasă, masa de ovul se colorează în alb-tulbure sau brun-cenușiu, făcînd produsul necorespunzător.

Transformările apărute se datoresc reacțiilor intervenite între gelatină și soluția de Fenosept și cresc în intensitate o dată cu creșterea temperaturii de preparare și a acidității masei.

Modificînd Ph la alcalin, pH 8, cu NaOH şi scăzînd temperatura de preparare la 45°, se obţin ovule corespunzătoare din punct de vedere farmaceutic, cît şi bacteriostatic.

2. Înlocuirea gelatinei din masa de ovul cu agar-agarc duce la obţinerea unui preparat corespunzător, indiferent de pH masei şi temperatura de lucru, dar nu este recomandabil să se folosească, datorită faptului că se dizolvă foarte greu în comparaţie cu ovulele gelatinoase.

3. Propunem prepararea ovulelor prin adăugarea soluţiei de Fenosept corespunzătoare în masa gelatinoasă alcalinizată la pH 8 şi răcită la 45°.

BIBLIOGRAFIE

CIORĂNESCU — Medicamente de sinteză, Ed. tehnică, 1962, p. 627, 663, 665.

GOODMAN şi GILLMAN — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, Bucureşti, 1960, p. 924, 926.

GORIS, LIOT — Farmacie galénique, ediţia a 2-a, Ed. Masson, Paris, 1942, p. 1 680.

NENIŢESCU C. — Chimie organică, vol. II, Ed. tehnică, Bucureşti, 1962, p. 425—452.

POLLAKK GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1957, nr. 1, p. 85—87.

POPESCU C. I. — Tehnologia formelor medicamentoase, p. 511—513, 526—598, 599.

POPESCU C., STĂNESCU V., BRĂILEANU CL. şi colab. — Farmacie galenică (lucrări practice), Ed. I.M.F., Bucureşti, 1964, p. 33—34 441, 448.

*** — Produse farmaceutice româneşti, 1964, p. 171—172.

*** — N. I. Fenosept substanţă, nr. 754/1962, M.I.P. Ch.

*** — N. I. Fenosept, soluţie 1 243/1961, M.I.P. Ch.

Articol intrat în redacţie la 16.III.1965.

Indicele de clasificare : 615.415.7 : 615.779.95

FARMACIA
vol. XIII, nr. 10, anul 1965

Supozitoare și ovule cu acetat de hidrocortizon preparate cu agenți tensioactivi

CL. BRĂILEANU, V. STĂNESCU, CORNELIA FICA, D. GHERCULESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică, I.M.F., București

În lucrări anterioare (1) am arătat folosirea agenților tensioactivi la prepararea soluțiilor, solubilizarea unor substanțe medicamentoase puțin solubile sau insolubile, cu agenți de suspensie și emulsie și la îmbunătățirea calității unor unguente.

În nota de față se propune extinderea unor agenți tensioactivi la prepararea ovulelor și supozitoarelor.

Cercetările din ultimii ani au dus la prepararea diverșilor excipienți pentru ovule și supozitoare. Compușii tensioactivi, *Tween*-urile, spanurile, sulfatul de lauril sodic au fost asociați în diferiți excipienți.

S-a studiat produsul rezultat după formula : polioxietilensorbitan-monostearat (*Tween* 61) 50 p., polioxietilen-laurilalcool (*Brij* 35) 20 p., ulei de arahide hidrogenat 30 p., produs care are punct de topire 37,5—38,5° și este apt să încorporeze pînă la 50% apă (2).

Tween 60 și 61, asociați între ei (*Tween* 60—40%, *Tween* 61—60%) sau cu esteri de glicerol (*Tween* 61—90% și glicerillaurat 10%), asociați cu apă sau nu, apă și lanolină, apă și carbowax, produc mase de supozitoare, cu punct de topire în jurul lui 37° (3, 4).

Asocierea *Tween* 61 și 60 în cantitățile 1,80 : 0,20 permite o resorbție mai bună a substanței active lipofile și baza de supozitor rezultată se topește mai repede decît cea preparată numai cu *Tween* 61. *Tween*-ul 60 conferă bazei un caracter parțial solubil în apă și o emulsionare mai rapidă.

Tween-ul 61 asociat cu untul de cacao (*Tween* 60—0,80 p. și unt de cacao 0,20 p.) duce la ameliorarea calităților emulsive ale masei.

În alte cazuri, consistența *Tween*-ului 61 se poate mări prin adaosul de acid stearic (*Tween* 61—2 p., acid stearic 0,18 p.) sau de stearat de dietilenglicol (*Tween* 61—2,50 p. și stearat de dietilenglicol 0,20 p).

Amestecul de *Tween* 61-span 60-alcool stearilic în proporție de 0,70—0,64—1,66 se folosește la prepararea supozitoarelor cu 0,50—1 g cloralhidrat.

În bazele de supozitoare care conțin agenți tensioactivi se încorporează medicamentele cele mai variate : aspirină, alături de vitamina B_1 și vitamina C ; cloramfenicol împreună cu camfor, eucaliptol și vitamine liposolubile ; penicilină, eucaliptol, camfor ; fitină, vitamina D_2, vitamina C, extract de germeni de grîu ; acizi aminați și heparină, corticosteroizi.

La serviciul de ginecologie al Spitalului „Ilie Pintilie“ au fost experimentate o serie de supozitoare şi ovule cu acetat de hidrocortizon.

Cercetînd literatura, am observat că în aceste forme farmaceutice se prescrie acetatul sau succinatul de hidrocortizon. Astfel, acetatul de hidrocortizon micronizat se asociază cu oxid de bismut, rezorcină, dermatol, acid boric, oxid de zinc, airol şi balsam de Peru în supozitoare antiinflamatoare sau se asociază cu nafazolin, benzocaină, carbonat de bismut, în aceleaşi aplicaţii.

În supozitoare care au la bază asocierea heparinei cu acetatul de hidrocortizon, acţiunea anticoagulantă şi antiexsudativă a heparinei se adaugă la acţiunea antipruriginoasă şi antiinflamatoare a hidrocortizonului.

În ovule acetatul de hidrocortizon se asociază cu tirotricină, clorhidrat de 9-amino-acridină în tratamentul vaginitelor cu tricomonas.

Acetatul de hidrocortizon a fost încorporat pentru studiu comparativ, în unt de cacao, masă gelatinoasă, emulgin, cu sau fără agent tensioactiv.

Formulele după care s-au preparat ovulele cu acetat de hidrocortizon sînt date în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Componente	Formula nr. 1 (g)	Formula nr. 2 (g)	Formula nr. 3 (g)	Formula nr. 4 (g)	Formula nr. 5 (g)	Formula nr. 6 (g)
1	Acetat de hidrocortizon	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
2	Laurilsulfat de sodiu	—	0,005	—	0,005	—	0,005
3	Unt de cacao	4,80	4,80	—	—	—	—
4	Masă gelatinoasă	—	—	6	6	—	—
5	Emulgin	—	—	—	—	5	5

Cercetările de laborator au căutat să precizeze care dintre excipienţii produşi favorizează acţiunea acetatului de hidrocortizon, dacă laurilsulfatul de sodiu îmbunătăţeşte sau nu calitatea produsului urmărit după efectul clinic.

Ovulele cu butir s-au preparat prin topire şi turnare, substanţa activă încorporîndu-se într-o porţiune de excipient topit la 35—38°. În formula nr. 2 sulfatul de lauril sodic se disperseazā separat într-o altă porţiune de excipient topit sau se face un amestec omogen cu untul de cacao.

Ovule de culoare albă-gălbuie, greutatea 4,80 g. Se conservă bine în timp.

Ovule cu masă gelatinoasă. Acetatul de hidrocortizon se dispersează omogen în masa gelatinoasă fluidă preparată după F.R. VII.

Ovule transparente, în secţiune omogene, greutate 6 g. Ovulele care conţin în plus şi sulfatul de lauril sodic sînt opalescente.

Ovule cu emulgin. Se prepară prin dispersarea substanţei active în excipientul topit la temperatura de 35—40°.

Dispersarea substanţei active se face omogen, ovulele rezultate au culoare maronie-deschis, greutate 5,0 g.

În aceste ovule s-a încorporat în plus undecilenatul de piperazină 0,10 g pentru 1 ovul.

Formula nr. 7.

Acetat de hidrocortizon	0,005 g
Lauril sulfat de sodiu	0,005 g
Undecilenat de piperazină	0,10 g
Emulgin	*q.s.*

În emulginul topit se dispersează omogen undecilenatul de piperazină. Cu jumătate de cantitate de excipient se triturează acetat de hidrocortizon și în cealaltă jumătate sulfatul de lauril sodic. Se reunesc proporțiile de excipienți, se amestecă pînă la omogenizare într-o capsulă pe baia de apă, la temperatura de 35—38°. Masa omogenă se toarnă în forme în prealabil răcite. Cantitățile de substanțe active, fiind mari, am mai ținut seama de coeficientul de dislocuire.

În supozitoare, avînd ca excipient emulgin, s-a asociat acetatul de hidrocortizon singur sau cu extractul de *chamomilla,* acidul undecilenic și *Tween* 80 (formulele sînt date în tabelul II).

Tabelul II

Nr. crt.	Componente	Formula nr. 1 (g)	Formula nr. 2 (g)	Formula nr. 3 (g)
1	Acetat de hidrocortizon	—	0,005	0,005
2	Extract de camomila	0,20	0,20	0,20
3	Acid undecilenic	—	—	0,10
4	*Tween* 80	—	—	0,10
5	Emulgin A.P.	*q.s.*	*q.s.*	*q.s.*

Formula nr. 1. Se triturează extractul de camomila cu excipient netopit pînă la omogenizare. Se aduce capsula cu amestec pe baia de apă sub temperatura de 40°, pînă cînd amestecul se fluidifică. Nu se încălzește peste 40°, cînd emulsia se desface. Se toarnă în forme răcite. Supozitoare de culoare cafenie-deschis, greutate 1,80 g.

Formula nr. 2. În jumătate cantitate de emulgin se încorporează extractul de camomila prin triturare la rece. Cealaltă jumătate se topește pe baia de apă sub 38° și în amestecul fluid se încorporează acetatul de hidrocortizon. Se unesc amestecurile, se omogenizează, se toarnă în forme răcite. Supozitoare asemănătoare formulei nr. 1.

Formula nr. 3. Se triturează extractul de camomila cu *Tween* 80, pentru o mai bună dispersare. În emulginul topit se dispersează acetatul de hidrocortizon și se adaugă acidul undecilenic. Amestecul ultim fluid se adaugă peste extract. Rezultă un amestec omogen, de culoare maronie-închis.

EXPERIMENTĂRILE CLINICE

Ovulele preparate cu acetat de hidrocortizon și butir cacao (formula nr. 1) s-au folosit la 10 bolnave, una cu prurit vulvar, în menopauză și 9 cu floră polimorfă banală, de gradul al III-lea și al IV-lea fără a avea tricomonas.

Rezultatele cele mai bune s-au obținut la cele cu floră banală; la bolnavele cu prurit, acesta a revenit la 16 zile după întreruperea tratamentului.

Ovulele preparate după formula nr. 2, cu acetat de hidrocortizon și sulfat de lauril sodic, s-au întrebuințat la 8 bolnave. La prima bolnavă, avînd o vulvulovaginită cu tricomonas, rebelă la toate tratamentele, nu

s-a obținut decît un rezultat tranzitoriu, cu toate că s-au folosit doze consecutive de cîte 8 ovule.

Celelalte 7 cazuri au fost cu prurit vulvar, rezultatul fiind mult mai bun decît la ovulele după formula nr. 1.

Ovulele preparate după formula nr. 3 și nr. 4 cu A.H.C. (acetat de hidrocortizon), singur sau asociat cu sulfat de lauril sodic în excipient de masă gelatinoasă au fost întrebuințate la 5 bolnave cu vaginite parazitare, unele din cazuri prezentînd și un prurit intens, ca urmare a unor vaginite acute tricomoniazice.

Acest grup de ovule au o acțiune asemănătoare celor din formulele nr. 1 și nr. 2.

Ovulele preparate după formulele nr. 5, 6, 7 cu A.H.C. singur sau asociat cu sulfat de lauril sodic și undecilenat de piperazină au fost întrebuințate la bolnave prezentînd prurit vulvovaginal sau vulvovaginite tricomoniazice. Ovulele au dat foarte bune rezultate în ambele cazuri. Toate ovulele au avut un efect clinic imediat: dispariția pruritului, sterilizarea florei banale microbiene și liniștirea mucoasei vaginale.

Supozitoarele preparate cu extract de cammomila și emulgin (tabelul II) au efect antiinflamator și cicatrizant la bolnavii cu anorectite. Efectul este potențat la formulele nr. 2 și 3, unde extractul de camomila se asociază cu A.H.C. sau A.H.C., acid undecilenic și *Tween*.

Supozitoarele (formulele nr. 2 și 3) au fost folosite și în cazuri pre- și postoperatorii, la intervenții pe cale vaginală ajutînd la cicatrizare și pregătind mucoasa vaginală, prin acțiunea antiinflamatoare, în vederea intervenției.

Supozitoarele au dat, de asemenea, rezultate bune în fisuri anale, prurit anal și ano-genital, avînd o bună acțiune cicatrizantă și antiinflamatoare.

CONCLUZII

Experimentările clinice dovedesc că sulfatul de lauril sodic potențează acțiunea A.H.C. în ovule preparate cu : A.H.C. 0,005 g, sulfat de lauril sodic 0,005 g, undecilenat de piperazină 0,10 g, emulgin *q.s.* Preparatele au dat rezultate bune în prurit vulvovaginal și vaginite tricomoniazice.

Supozitoarele cu A.H.C., singure sau asociate cu extract de camomila 0,20 g, acid undecilenat 0,10 g, *Tween* 80 0,10 g, sînt eficace în hemoragii și anorectite, avînd un efect antiinflamator și cicatrizant.

BIBLIOGRAFIE

1. POPESCU C. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 5.
2. FUMANERI A. — *Boll. Chim. Farm.*, 1956, vol. 95, p 78—81 ; *Pharm. Act. Helv.*, 1957, vol. 32, p. 175.
3. WARD I. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1950, vol. 39, p. 265.
4. DOLDER R. — *Schweiz. Apoth. Ztg.*, 1951, vol. 89, p. 381.

*** — *Ann. pharm. franç.*, 1958, vol. 16, p. 291.

*** — *France. Pharm.*, 1958, nr. 1, p. 49 ; 1960, nr. 2, p. 73 ; 1960, nr. 11, p. 635 ; 1960, nr. 12, p. 693 ; 1961, nr. 2, p. 99.

Articol intrat în redacție la 3.IV.1965.

Indicele de clasificare : 615.418 : 615.361.453.

DOCUMENTARE TEHNICĂ — FARMACEUTICĂ

EFECTUL VISCOZITĂȚII ASUPRA ABSORBȚIEI MEDICAMENTELOR, **G. Levy, W. J. Jusko,** J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 219

În unele preparate farmaceutice lichide, prezența unor polimeri adăugați ca agenți de solubilizare sau de suspensie, modifică viscozitatea medicamentelor. Adăugarea acestor polimeri trebuie făcută în cantități rezonabile, în funcție de scopul urmărit. În unele cazuri, prezența lor poate întîrzia resorbția substanțelor active în tractul gastrointestinal. Astfel, s-a stabilit că resorbția salicilatului de sodiu în soluții care conțin 2% metilceluloză este întîrziată cu circa 30 de minute față de o soluție în apă ; fenobarbitalul sodic, administrat oral în sirop, prezintă de asemenea o prelungire a timpului cînd începe acțiunea.

În afară de posibilitatea unei interacțiuni între polimer și substanță, cu formare de complecși de modificarea presiunii osmotice, a pH și a constantei dielectrice, scăderea absorbției poate rezulta din unele efecte biologice de absorbție modificate, din scăderea difuzării moleculelor de substanțe prin pereții intestinali și printr-o trecere încetinită a preparatului prin tractul gastrointestinal. Pentru a studia acțiunea viscozității asupra vitezei de absorbție în stomac (pe animal), s-au ales două substanțe : alcool și acid salicilic, care s-au administrat în soluții de 0,1—1,5% metilceluloză avînd o viscozitate de 1 la 500 cps. Cantitatea de acid salicilic absorbit scade pe măsură ce viscozitatea crește.

Tehnica de administrare și determinările de absorbție intestinală sînt descrise amănunțit în lucrare.

În afară de posibilitatea formării unui complex între acidul salicilic și metilceluloză, scăderea absorbției intestinale, în cazul unei viscozități mărite, se consideră a fi datorite unui tranzit mai lent gastrointestinal și a întîrzierii absorbției de către membrana moleculelor de substanță, eventual alături de alți factori amintiți mai sus.

N. Stanciu

FOTODEGRADAREA CLORHIDRATULUI DE CLORPROMAZINĂ, **A. Felmeister, C. A. Discher,** J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 756.

Clorhidratul de clorpromazină face parte dintr-un grup de substanțe antipsihotice care sînt fotosensibile. Substanța iradiată atît în atmosferă normală, cît și sub azot, prezintă o degradare asemănătoare. În mediu acid degradarea este mai redusă. Pentru a studia sistematic degradarea clorhidratului de clorpromazină sub acțiunea radiațiilor ultraviolete și a preciza mecanismul reacției, autorii iradiază soluții la 253,5 $m\mu$ la diferite valori de pH cuprinse între 1,5 și 7,2 și determină produșii de reacție.

În funcție de timpul de iradiere și concentrația substanței în soluție, factorul de degradare în atmosferă liberă de oxigen este de 0,14, iar în prezență de oxigen este de 0,18. pH soluțiilor iradiate scade ; pH crește o dată cu factorul de degradare. Reacția fotochimică este de ordinul zero. Din determinările spectrofotometrice rezultă că degradarea este condiționată și legată de formarea unui radical oxidril activat și a unui radical liber intermediar de semichinonă. Radicalul oxidrilic se formează atît în prezența, cît și în absența oxigenului dizolvat în soluție. În soluție rezultă și alți compuși fenolici neidentificați, foarte probabil din descompunerea derivatului care conține radicalul oxidril. Fotodegradarea clorhidratului de clorpromazină pare a fi influențată mai mult de prezența apei decît de prezența oxigenului.

N. Stanciu

FOLOSIREA UNOR MODELE PENTRU DETERMINAREA STABILITĂȚII CHIMICE A MEDICAMENTELOR, **L. Kennon,** J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 818

Pentru a se stabili conservarea substanțelor sau a preparatelor farmaceutice se recurge în general la un studiu

cinetic în care, în condiții determinate de temperatură concentrații, pH etc. se stabilește viteza și ordinul de reacție, eventual mecanismul de reacție a substanței respective. Din aceste condiții dirijate, se calculează comportarea substanțelor în condiții normale, stabilind timpul în care poate apărea o inactivare care depășește prevederile oficiale admise. Aceste studii necesită, după caz, condiții și tehnici diferite.

Pentru a simplifica aceste determinări, autorul propune să se stabilească degradarea unui produs prin căldura de activare, considerînd că degradarea este în funcție de căldura de activare și nu de ordinul de reacție sau de alți factori. Căldura de activare poate fi reglată modificînd dizolvantul, astfel încît mecanismul de reacție să fie diferit. În cazul nafazolinei, de exemplu, căldura de activare în mediu acid este de 16 kcal./mol, iar în mediu alcalin numai de 4,9 kcal./mol. Luînd ca bază o căldură de activare de 10 și 20 kcal/mol, se poate, pe baza unui grafic, calcula inactivarea substanței în timp. În acest scop, se calculează dacă inactivarea stabilită este sub 10% din activitatea inițială și se raportează la timp. Acest calcul se suprapune cu rezultatele obținute din determinările cinetice.

N. Stanciu

SOLUBILIZAREA ȘI DETERMINAREA BARBITURAȚILOR ÎN SISTEME CU POLI-N-VINIL-5 -METIL-2-OXAZOLIDONA, J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 195.

În soluții apoase, barbituricele sînt folosite de obicei sub formă de săruri de sodiu, care au o stabilitate relativ redusă. În prezență de diferiți solubilizanți, stabilitatea în soluție este mai mare, mai ales dacă în locul sărurilor de sodiu se folosesc direct acizii. Printre solubilizanți au fost experimentate mai ales macromolecule neionice, ca poliglicoli, metilceluloze și polivinilpirolidonă, cu care barbituricele formează complecși. Mai recent, a fost experimentat, în diferite scopuri un derivat al polivinilpirolidonei și anume polivinilmetiloxazolidona care acționează ca solubilizant mai activ.

Formarea de complecși între barbiturați și acest solubilizant pare a fi datorită unei interacțiuni dipol-dipol și a punților de hidrogen care se formează între polimer și substanță.

Autorul studiază solubilizarea unei serii de barbiturați la diferite valori de pH, în prezență de concentrații crescînde de polimer. În mediu alcalin, prezența polimerului nu influențează descompunerea hidrolitică a barbituraților. În soluție de polimer acidulată are loc o interacțiune între polimer și barbiturați cu formarea de complecși solubili. Afinitatea barbituraților față de polimer crește o dată cu caracterul alifatic și disubstituirea în poziția 5, datorită descreșterii polarității sau a unor factori sterici. Tendința de complexare este mai mare la polivinilmetiloxazolidonă decît la polivinilpirolidonă. Prin dializă în suc gastrointestinal artificial și încercări *in vivo*, s-a stabilit că nu există o comportare diferită, apreciabilă între complexul polimer-substanță și substanța ca atare.

Natura complexului format a fost urmărită prin analize în raze ultraviolete, infraroșii, analiză spectrală și solubilitate.

N. Stanciu

DECARBOXILAREA ACIDULUI P-AMINOSALICILIC ÎN STARE SOLIDĂ, **S. S. Kornblum, B. J. Sciarrone**, J. pharm. Sci., 1964, nr. 53, p. 935

Cinetica reacțiilor de descompunere a acidului p-aminosalicilic în stare solidă prezintă interes farmaceutic, întrucît substanța servește la prepararea de soluții injectabile, iar o conservare neadecvată face produsul impropriu pentru folosire.

Reacția de decarboxilare a acidului p-aminosalicilic în stare solidă este în funcție de temperatură, umiditate și dimensiunea particulelor. În lucrare se dau curbele de degradare în legătură cu acești factori.

Descompunerea termică prezintă după curbele stabilite o perioadă de inducție, care este dependentă de gradul de finețe al substanței. Cu cît substanța are un grad de cristalizare mai mare, cu atît perioada de inducție este mai îndelungată și condiționată de procesul de decrepitare a cristalelor. Pe măsură ce cristalele se fisurează, intervine o degradare uniformă în timp. Viteza de degradare este legată de suprafața substanțelor, fiind mai rapidă la o pulbere mai fină.

În atmosferă umedă sau în soluție, degradarea este mai rapidă, din cauza transportului m-aminofenolului de pe suprafața substanței. În mediu uscat,

m-aminofenolul protejează parțial degradarea substanței, însă numai în cazul cînd raportul m-aminofenol-acid p-aminosalicilic este relativ mare.

În general, viteza de descompunere este mai mare în atmosferă umedă și la temperaturi mai ridicate.

În lucrare se dau ecuații care permit determinarea gradului de descompunere în funcție de diferiți factori.

N. Stanciu

ACȚIUNEA CONCENTRAȚIEI ȘI TIPULUI DE EMULGATOR ASUPRA DIAMETRULUI PARTICULELOR ÎN EMULSII, **L. Rowee**, J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 260

Diametrul particulelor și repartiția lor într-o emulsie este în funcție de raportul volum/fază, metoda de preparare, temperatura, viscozitatea, precum și de natura și concentrația emulgatorului. În anumite limite, prin creșterea concentrației emulgatorului, diametrul particulelor este mai scăzut și stabilitatea emulsiilor este mai mare. În prezent, cu aparatura existentă se poate face o determinare cantitativă a diametrului particulelor și distribuției lor într-o emulsie.

În lucrare s-au examinat emulsii preparate cu ulei de vaselină 20% în soluții de dodecilsulfat de sodiu și polisorbat 80 în concentrații de 0,001—5% prin emulsionare timp de 10 minute într-un aparat de emulsionat. Diametrul particulelor s-a stabilit într-un aparat Coulter obișnuit. Emulsiile au fost urmărite timp de doi ani, stabilind din timp în timp diametrul mediu al fazei dispersate. În cazul dodecilsulfatului de sodiu, concentrația limită pentru a se obține emulsii stabile este de 0,1%, iar pentru polisorbat 80 de 0,5% pentru o stabilitate timp de 1 lună sau 1% pentru o stabilitate de 2 ani; la concentrații mai mici apare o coalescență vizibilă a fazei uleioase. Diametrul masei medii în μ scade, pe măsură ce concentrația emulgatorului crește, fiind pentru polisorbitan 80 de 5,4 μ la concentrația de 5% și 11 μ la concentrația de 0,1%. Pentru dodecilsulfatul de sodiu se observă că la o concentrație mai mare diametrul mediu al masei este mai crescut. Se explică stabilitatea și dispersarea fazei emulsionate prin formarea de filme la suprafața particulelor și prin echilibrul absorbției micelare.

N. Stanciu

INTERACȚIUNEA ÎNTRE POLI-N-VINIL-5-METIL-2-OXAZOLIDINONA ȘI UNELE SUBSTANȚE FARMACEUTICE ÎN SOLUȚII APOASE, **S. M. Blaug, A. H. Rich**, J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 30

În ultimii ani s-au cercetat numeroase macromolecule ca adjuvanți în solubilizarea unor substanțe farmaceutice. Pentru polimerii neionici, s-a stabilit tendința de formare de complecși cu unele substanțe. În unele cazuri, prin formarea acestor complecși, rezultă o solubilizare crescută, în alte cazuri se formează complecși insolubili, din care însă medicamentul este cedat încet, fapt care este avantajos la prepararea de implante sau în forme farmaceutice cu acțiune prelungită. Macromoleculele pot reacționa cu unii conservanți, inhibînd acțiunea lor.

Poli-N-vinil-5-metil-2-oxazolidinona (PVOM) a fost folosită ca macromoleculă neionică în unele preparate farmaceutice. PVOM este foarte ușor solubil în apă, puțin higroscopic dînd soluții cu o viscozitate relativ scăzută.

Din cercetările făcute rezultă că PVOM dă complecși moleculari cu substanțe care au nuclee aromatice, prin atomul de oxigen în poziția 1 și atomul de azot în poziția 3 care sînt acceptori electronici activi. Funcția carbonilică în poziția 2 formează un dipol reactiv prin sarcinile care rezultă. În același timp, în formarea de complecși intervin și forțe van der Waals. Prin diagrame, s-a arătat raportul de concentrații între PVOM și substanțele care pot fi legate sub formă de complecși și permit calculul cantității de conservant care trebuie adăugat în plus pentru a-și putea exercita efectul. PVOM acționează cu acidul benzoic, esterii acidului p-hidroxibenzoic, acidul salicilic (legat mai slab), barbiturații, hormonii și sulfamidele. Rezultatele arată că în general p-derivații sînt legați mai mult decît izomerii *m*, iar derivații *o* se comportă intermediar.

Se dă interpretarea teoretică a procesului.

N. Stanciu

SOMMAIRE

REVUE GÉNÉRALE

Page

I. Popa — **Les antihistaminiques** 577

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, A. Filipaş, V. Ciocănelea, I. Ţîrlea, L. Toma, Z. Paţiu, D. Părîu — **Etudes de nouvelles formes galéniques faciles à administrer aux enfants âgés de 0—3 ans. II. Le sirop de chloramphénicol** 585

G. Borş, N. Ioanid — **Essais pour améliorer l'isolement de certaines substances des solutions extractives (Ether acid). I. Étude chimico-toxicologique de l'Antalcol** 593

Éva Szánthó, I. Füzi — **Le rapport scopolamino-hyoscyamine chez certaines espèces et variétés de laurier** 599

Elisabeta Rácz-Kotila, G. Rácz — **L'action diurétique des pédoncules de cerises et de griottes** 605

Şt. G. Ciulei, Ecaterina Ciulei — **La flore médicale spontanée de la forèt de Bîrnova-Jassy** 608

E. Savopol, Verona Ionică, Natalia Vitec, Iosefina Marinesco — **Considérations sur la méthode de dosage de l'alcool en solutions extractives, inscrite dans la Pharmacopée Roumaine VIII** 615

S. Boteanu, S. Coroi-Negru — **Détermination de l'activité anti-fongique de la griséofulvine** 621

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

C. Calotesco, Marta Bertalan, Doina Calotesco, P. Rozen — **La préparation des ovules gélatineux avec solution de Phénosept à 2‰** 625

Cl. Brăileanu, V. Stănesco, Cornelia Fica, D. Gherculesco — **Suppositoires et ovules avec de l'acétate d'hydrocortisone préparés avec des agents tensioactifs** 631

ANALYSES

COMPTES-RENDUS

INHALT

Seite

I. Popa — **Die Antihistaminika** 577

ALLGEMEIN REFERATE

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALFORSCHUNGEN

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, V. Filipaş, V. Ciocănelea, I. Ţîrlea, L. Toma, Z. Paţiu, D. Păriu — **Auf der Suche nach neuen von Kindern zwischen 0 und 3 Jahren leicht zu nehmenden galenischen Formen. II. Chloramphenikolsirup** 585

G. Borş, N. Ioanid — **Versuche zur leichteren Ausscheidung gewisser Stoffe aus Extraktionslösungen (saurer Äther). I. Toxikologisch-chemische Untersuchung des Präparats Antalcol** 593

Eva Szánthó. I. Füzi — **Das Verhältnis Skopolamin : Hyosciamin in gewissen Stechapfelarten und -abarten** 599

Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz — **Die diuretische Wirkung von Kirsch- und Weichselstengeln** 605

Şt. G. Ciulei, Ecaterina Ciulei — **Die wildwachsende medizinische Flora im Walde von Bîrnova-Iassy** 609

E. Savopol, Verona Ionică, Natalia Vitec, Iosefina Marinescu — **Zu den in die Ph. R. VIII. aufgenommenen Verfahren zur Dosierung des Alkohols in Extraktionslösungen** 615

S. Boteanu, S. Coroi-Negru — **Bestimmung der pilzbekämpfenden Wirkung von Griseofulvin** 621

TECHNIK UND ARBEITSRATIONALISIERUNG

C. Calotescu, Marta Bertalan, Doina Calotescu, P. Rozen — **Bereitung von Gelatinescheidenkugeln mit 2‰ iger Phenoseptlösung** 625

Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Cornelia Fica, D. Gherculescu — **Aus Hydrocortisonazetat mit tensioaktiven Stoffen zubereitete Zäpfchen und Scheidenkulgeln** 631

REZENSIONEN

REFERATE

CONTENTS

GENERAL REPORTS

Page

I. Popa — **Antihistaminics** 577

ORIGINAL WORKS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, V. Filipaş, V. Ciocănelea, I. Ţîrlea, L. Toma, Z. Paţiu, D. Părîu — **The study of new galenic forms readily administered to 0—3 years old children. II. Chloramphenicol syrup** . 585

G. Borş, N. Ioanid — **Attempts at improving the isolation of certain substances from extractive solutions (acid ether). I. Chemico-toxicologic investigation of Antalcol** 593

Éva Szánthó, I. Füzi — **The scopolamine-hyoscyamine ratio in some laurel varieties and species** 599

Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz — **The diuretic action of cherry and morello cherry stalks** 605

Şt. G. Ciulei, Ecaterina Ciulei — **The spontaneous medicinal flora of Bîrnova Forest — Iassy** 609

E. Savopol, Verona Ionică, Natalia Vitec, Iosefina Marinescu — **Notes on the method of determination of alcohol in the extractive solutions listed in the Rumanian Pharmacopeea 8th ed** 615

S. Boteanu, S. Coroi-Negru — **Determination of the antifungic activity of griseofulvin** . . . . , 621

TECHNIQUE. THE RATIONALIZATION OF WORK

C. Calotescu, Marta Bertalan, Doina Calotescu, P. Rozen — **The preparation of gelatinous vaginal suppositories with a 0.2% phenosept solution** . 625

Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Cornelia Fica, D. Gherculescu — **Hydrocortisone suppositories and vaginal suppositories prepared with tensioactive agents** 631

REVIEWS

REPORTS

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

стр.

И. Попа — *Антигистаминовые препараты* 577

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. Руб-Сайдак, А. Попович, О. Бугнариу, В. Филипаш, В. Чокэнеля, И. Цырля, Л. Тома, З. Пациу, Д. Пэрыу — *Исследование новых галеновых форм, легко переносимых детьми в возрасте 1—3 года. Сообщение II. Хлорамфениколовый сироп* 585

Г. Борш, Н. Иоанид *Попытки улучшения методов выделения некоторых веществ из экстрактивных растворов (эфир-кислоты). Сообщение I. Химикотоксикологическое исследование препарата „анталкоголь"* 593

Е. Санто, И. Фузи—*Отношение: скополамин-гиосциамин в некоторых видах и разновидностях дурмана* 599

Елизабета Рац-Котилла, Г. Рац — *Диуретическое действие цветоножек черешень и вишень* 605

Ш. Г. Чулей, Екатерина Чулей *Дикорастущая лекарственная флора в лесу Бырнова, Ясской области* 609

Н. Савополь, Верона Ионикэ, Наталия Витек, Иозефина Маринеску — *К вопросу методов количественного определения алкоголя в экстрактивных веществах, согласно указаниям VIII Издания Румынской Фармакопеи* 615

С. Ботяну, Б. Корой-Негру — *Определение противофунгицидного действия гризеофулвина* 621

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

К. Калотеску, Марта Берталан, Дойна Калотеску, П. Розен — *Приготовление желатиновых шариков, содержащих 2 % раствор феносепта* 625

К. Брэиляну, В. Стэнеску, Корнелия Фика, В. Геркулеску — *Суппозитории и шарики, содержащие гидрокортикзон-ацетат, приготовленные с использованием тензиоакщивных веществ* 631

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

[library stamp]

FARMACIA Nr. 10/1965

SUMAR

REFERATE GENERALE — Pag.

I. Popa — **Antihistaminicele** 577

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, V. Filipaș, V. Ciocănelea I. Țîrlea, L. Toma, Z. Pațiu, D. Părîu — **Studii de noi forme galenice ușor de administrat la copii între 0 și 3 ani. II. Sirop de cloramfenicol** 585

G. Borș, N. Ioanid — **Încercări pentru ameliorarea izolării unor substanțe din soluțiile extractive (eter acid) I. Cercetarea chimico-toxicologică a Antalcolului** 593

Eva Szánthó, I. Fűzi — **Raportul scopolamină-hiosciamină la unele specii și varietăți de laur** 599

Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz — **Acțiunea diuretică a pedunculilor de cireșe și de vișine** 605

Șt. G. Ciulei, Ecaterina Ciulei — **Flora medicinală spontană din pădurea Bîrnova** 609

E. Savopol, Verona Ionică, Natalia Vitec, Iosefina Marinescu — **Considerații asupra metodei de dozare a alcoolului în soluții extractive, înscrisă în F.R. VIII** 615

S. Boteanu, S. Coroi-Negru — **Determinarea activității antifungice a griseofulvinei** 621

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

C. Calotescu, Marta Bertalan, Doina Calotescu, P. Rozen — **Prepararea ovulelor gelatinoase cu soluție de Fenosept 2‰** 625

Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Cornelia Fica, D. Gherculescu — **Supozitoare și ovule cu acetat de hidrocortizon preparate cu agenți tensioactivi.** 631

DIN ACTIVITATEA SECȚIILOR DE FARMACIE ALE FILIALELOR U.S.S.M.

RECENZII

DOCUMENTARE TEHNICĂ-FARMACEUTICĂ

1966 FEB 22

I. P. „Informația" c. 3470 | 41 500 | Lei 6

E 2159
REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

II 26.

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

11

Noiembrie 1965

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, Raion 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi :
   a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
   b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii;
   c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
   d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă ;
   e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
   f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :
— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
— rezultatele obţinute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor : — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece :
— numele autorului ;
— iniţiala prenumelui ;
— titlul cărţii, în limba originală, fără presourtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balş M. G. — Antibiotice, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :
a) numele autorilor ;
b) iniţialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională ;
e) anul apariţiei ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3* ; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

MŰSZAKI KÖNYVTÁR ... 1883

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIII Nr. 11 NOIEMBRIE 1965

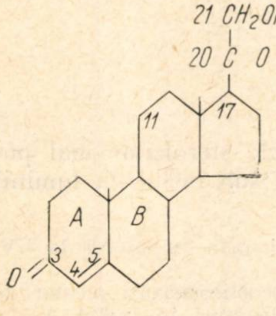
Forme farmaceutice cu hormoni steroizi

Petra Ban, E. Savopol

Lucrare efectuată în Laboratorul de tehnică farmaceutică,
I.M.F., București

Corticosteroizii au aplicații terapeutice multiple datorită unui spectru larg de acțiune.

Din punct de vedere chimic sînt hormoni steroizi ce prezintă o configurație Δ^4—3—cetonă a nucleului A și o grupă ceto-alcoolică la C_{17}.



După funcțiile îndeplinite, hormonii cu activitate corticală propriu-zisă se împart în corticosteroizi cu caracter predominant mineralo-corticoid și cu caracter predominant glucocorticoid. Spre deosebire de primii, ultimii prezintă oxigen sau oxidril la C_{11} și sînt dotați cu efecte antireumatice intense. Ei sînt eficace în bolile de colagen datorită probabil diminuării procesului inflamator.

În plus, prin mărirea gradului de polimerizare a acidului hialuronic ei favorizează sinteza, astfel că inhibă alterarea permeabilității membranelor provocată de hialuronidază (1).

Interesul terapeutic al mineralo-corticoizilor (dezoxicorticosteron și aldosteron) este limitat și își găsesc aplicații numai în boala Addison (2).

În schimb glucocorticoizii naturali o dată cu descoperirea acțiunii antireumatice a cortizonului de către Hench, au revoluționat tratamentul multor boli. Terapeutica folosește astăzi dintre glucocorticoizii Δ^4 : cortizonul și hidrocortizonul.

Aceștia, pe lîngă acțiunea predominant glucocorticoidă, ca fenomene secundare duc la un dezechilibru hidromineral.

Deoarece în bolile colagenului și în alergii se administrează în cantități mari (acțiunea antiinflamatoare fiind legată de activitatea glucocorticoidă) rezultă că acțiunea mineralo-corticoidă nu este numai inutilă, ci

şi nedorită din cauza apei şi a ionilor de sodiu reţinuţi de organism şi a pierderii în ioni de potasiu.

De aceea introducerea $\Delta^{1,4}$ glucocorticoizilor (1-dehidrocortizon sau prednison denumit la noi supercortil şi a 1-dehidrohidrocortizon sau prednisolon denumit la noi supercortizol) a inaugurat a doua etapă în aceste tratamente.

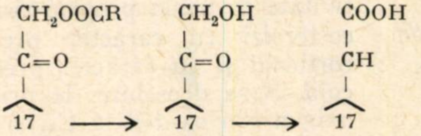
Aceştia se administrează în doze mai scăzute, iar retenţia de apă şi sodiu este mult micşorată.

Aplicarea corticosteroizilor în terapeutică s-a lărgit prin folosirea, în afară de reumatism şi alergii, şi în dermatoze, hepatite, boli infecţioase, sanguine etc.

În terapeutică se folosesc atît alcoolii liberi cît şi esterii respectivi. Sînt puţin solubili. Cortizonul şi hidrocortizonul au o solubilitate în apă de 0,028 g%. În alcool, hidrocortizonul se dizolvă 0,015 g%, iar în propilen glicol — 0,012 g%. Prednisonul şi prednisolonul sînt ceva mai solubili în alcool etilic ; astfel primul are o solubilitate de 0,66 g% iar al doilea 3,33 g%.

Cu acizii formează esteri. Acetaţii sînt mai puţin solubili în apă decît alcoolii liberi, astfel că acetatul de cortizon are o solubilitate de 0,002 g%, iar acetatul de hidrocortizon de 0,001 g%. În etanol sînt mai solubili şi anume, 0,45 g% ; la fel şi în propilen glicol şi dioxan.

În schimb succinaţii, fosfaţii şi dietilaminoacetaţii respectivi sînt solubili în apă de exemplu : succinatul de Na al hidrocortizonului este solubil 50%. Toţi esterii sînt hidrolizabili, cei hidrosolubili se hidrolizează mai repede decît cei insolubili, hidroliza putînd fi întîrziată numai prin aducerea lor la pH 7 (5). La un pH mai mare de 9, mai ales în prezenţa aerului, are loc următoarea reacţie :



În afară de lanţul lateral de la C_{17}, moleculele steroizilor mai pot suferi modificări şi în moleculele A şi B, în special sub influenţa luminii sau a razelor ultraviolete.

K. Savard a demonstrat că la Δ^{4}-3-cetocorticosteroizi, prin expunerea la UV, are loc saturarea dublei legături sau migrarea ei.

D. Barton făcînd aceeaşi experienţă pe $\Delta^{1,4}$-3-cetocorticosteroizi (acetat de prednison) a arătat că se ajunge la migrarea dublelor legături în inelul A. În 1960 W. Hamlin demonstrează acelaşi fenomen pe hidrocortizon şi prednisolon.

Din această cauză se impune o conservare a preparatelor ce conţin hormoni corticosteroizi la adăpost de lumină.

În realizarea unei forme farmaceutice, cu hormoni corticosteroizi, forma cristalină este foarte importantă, atît pentru solubilitate cît şi pentru stabilitate.

Prin cercetare cu raze X s-au pus în evidenţă cele 4 forme cristaline ale acetatului de cortizon. Acest polimorfism se întîlneşte şi la metilprednisolon care prezintă 2 forme, dintre care una mai puţin stabilă, avînd însă o solubilitate cu 80% mai mare decît a doua, care reprezintă forma stabilă.

Forma fizică a corticosteroidului constituie unul din factorii importanți pentru stabilitate în special pentru soluțiile injectabile, colire și aerosoli.

Prin suspendare în apă o formă se transformă în alta, ceea ce se manifestă printr-o creștere rapidă a dimensiunilor cristalelor.

Pentru a se evita acest lucru, fie că acetatul de cortizon este pulverizat sub apă, fie că se folosește o formă stabilă din punct de vedere fizic în apă.

În farmacii se găsesc următoarele produse tipizate de corticosteroizi :

— *cortizon acetat*, în suspensie apoasă 25 mg acetat de cortizon în fiole de 1 ml ;

— *hidrocortizon*, în suspensie apoasă 25 mg acetat de hidrocortizon în fiole de 1 ml ;

— *supercortil (prednison)*, comprimate cu 1 mg și 5 mg Δ-cortizon ;

— *supercortizol (prednisolon)*, suspensie apoasă 25 mg Δ-hidrocortizon în fiole de 1 ml și comprimate cu 5 mg Δ-hidrocortizon ;

— *superprednol (decadron)*, comprimate cu 0,5 mg metilfluor-Δ-hidrocortizon ;

— *hidrocortizon hemisuccinat*, fiole liofilizate cu 25 mg hemisuccinat dublu de hidrocortizon și sodiu (în fiole de 5 ml) și fiole cu solvent format din 4,5 mg bicarbonat de sodiu dizolvat în 4 ml apă.

În afară de aceste produse, în farmacii trebuie să existe și o pulbere titrată constituită din 1 g superprednol și 9 g acid boric, care va fi utilizată la prelucrarea medicamentelor oftalmice.

Se va ține seama, în cazul cînd în aceste medicamente sînt prescriși alți derivați, că activitatea superprednolului este de 10 ori mai mare decît a celorlalți corticosteroizi și ca atare se va utiliza o cantitate corespunzător mai mică. Astfel dacă se prescrie un colir cu 50 mg acetat de hidrocortizon, se vor utiliza 5 mg superprednol (respectiv 50 mg pulbere titrată).

Corticosteroizii sînt administrați parenteral, sub formă de injecții intramusculare cu suspensii apoase, și injecții intravenoase sau perfuzii cu soluții ale derivaților solubili : succinatul de hidrocortizon și de sodiu, fosfatul de prednisolon și succinatul de prednisolon și de sodiu.

Obișnuit, tratamentul parenteral se efectuează sub forma injectării intramusculare a suspensiilor apoase de corticosteroizi aduși sub formă de particule foarte fine (în jur de 5 microni și chiar mai puțin) în care caz injecțiile sînt bine tolerate.

Întrucît corticosteroizii prezintă o mare instabilitate fizică, în suspensiile apoase, de acetat de cortizon în special, se observă în timp o creștere a particulelor prin mărirea și aglomerarea cristalelor.

Acest fenomen are ca urmare mărirea vitezei de sedimentare, formarea de sedimente aderente, suspensia nu mai trece integral prin acul de seringă, iar injecția este dureroasă putînd da loc la noduli și necroze. De aceea la controlul acestor derivați s-a introdus determinarea mărimii particulelor sau proba de trecere prin acul seringii (proba de pasaj).

Este contraindicată administrarea suspensiilor de corticosteroizi pe cale intravenoasă, în injecții sau perfuzii, ca atare sau asociate cu alte medicamente.

În afară de pericolul pe care îl prezintă administrarea intravenoasă de particule insolubile, trebuie ținut seama de faptul că aceste suspensii conțin, alături de corticosteroidul insolubil, agenți tensioactivi (polisorbat, dioctilsulfosuccinat de sodiu), agenți de vîscozitate (metilceluloză, polivinilpirolidonă, alcool polivinilic), agenți pentru mărirea densității fazei apoase

(sorbitan, dextran, polietilenglicol), conservanţi (nipagin, fenol), anestezici locali (alcool benzilic), substanţe tampon (fosfat mono şi disodic) şi izotonizanţi (clorură de sodiu etc.).

Aceste substanţe ajutătoare pot şi ele produce accidente dacă sînt injectate intravenos.

Pentru injecţii intravenoase sau perfuzii se vor utiliza numai soluţiile, îndeosebi hemisuccinatul de hidrocortizon şi de sodiu, care se prezintă sub formă de fiole uscate cu 25 mg corticosteroid, asociat cu un amestec de fosfaţi (tampon pH 7) care se solubilizează înainte de administrare.

Produsul se găseşte în farmacii şi altfel prezentat. Astfel unele patente îl prezintă în două fiole din care una conţine soluţia de succinat de hidrocortizon în etilen sau propilenglicol anhidru, iar cealaltă o soluţie de bicarbonat de sodiu. Înainte de administrare soluţiile se amestecă. Alt patent prezintă produsul sub formă de soluţie finită în fiole de 1 ml.

Dată fiind rapida hidroliză a acestor esteri solubili se recomandă utilizarea soluţiilor în cel mult 24 de ore de la solubilizare.

Codexul britanic recomandă ca în lipsa acestor derivaţi solubili să se recurgă la dizolvarea corticosteroizilor cu alcool 50°, prin uşoară încălzire şi diluare cu apă distilată imediat înainte de administrare.

Uneori se prescrie acetatul de hidrocortizon asociat în perfuzii cu glucoză 4,7—20% sau cu soluţie izotonică de clorură de sodiu ca în formulele :

1. *Rp.* Acetat de hidrocortizon	25 mg	I fiolă
Glucoză	30 g	
Apă q.s. la prefuzie	300 ml	
2. *Rp.* Acetat de hidrocortizon	25 mg	I fiolă
Soluţie izotonică de clorură de sodiu	250 ml	perfuzie

În spitale se obişnuieşte a se elibera separat fiola cu suspensia de corticosteroid şi soluţia sterilă de glucoză sau soluţie izotonică de clorură de sodiu, urmînd ca medicul să le asocieze înaintea administrării.

Acest mod de lucru poate da loc la accidente, de aceea se va înlocui în aceste cazuri acetatul de hidrocortizon cu succinatul de hidrocortizon şi de sodiu şi perfuzia va fi preparată în farmacie.

Se va evita folosirea succinatului de hidrocortizon prezentat în soluţie finită în propilenglicol (fiole de 1 ml) întrucît prin diluare cu mai mult de 2—4 părţi apă, precipită succinatul de hidrocortizon (acid).

În cazuri urgente, în lipsa succinatului de hidrocortizon şi de sodiu se pot prepara perfuzii sub formă de soluţii cu acetat de hidrocortizon în modul următor : într-o eprubetă sterilă se aduce 1 ml suspensie de acetat de hidrocortizon cu 1 ml alcool (cu care s-a spălat interiorul fiolei) şi se încălzeşte uşor (40—50°) ; după solubilizare se introduce cu ajutorul seringii în flaconul de perfuzie, care conţine soluţia sterilă de glucoză sau de clorură de sodiu prescrisă.

Întrucît acetatul de hidrocortizon se dizolvă în proporţie de 0,028% este posibilă solubilizarea prin acest procedeu a două şi chiar trei fiole, în care caz cantitatea de alcool utilizată creşte proporţional (2—3 ml).

Această soluţie va fi injectată în cel mult 5—6 ore de la preparare, deoarece după scurgerea acestui timp începe hidroliza şi apar cristale în soluţie.

După 24 de ore aceste cristale observate la microscop sînt mult mai mari decît cele din suspensia iniţială şi sînt grupate.

Pentru uz oftalmic se întîlnesc frecvent prescripții cu corticosteroizi sub formă de colire.

Obişnuit sînt prescrise formule ca cele de mai jos:

3. *Rp.*	Acetat de hidrocortizon	25 mg	II fiole
	Apă	8—20 ml	
4. *Rp.*	Acetat de hidrocortizon	25 mg	II fiole
	Ser fiziologic	4 ml	

care în farmacii sînt efectuate prin diluarea suspensiei din fiole cu apă sau soluție cloruro-sodică izotonică.

Preparatele oftalmice trebuie să aibă o concentrație crescută în substanță medicamentoasă. Însă din cauza slabei irigări a corneei și timpului scurt de persistență pe mucoasa oculară a preparatului resorbția este mult încetinită la acest nivel. De aceea pentru asigurarea resorbției fie că se va folosi un derivat solubil (succinatul sodic de hidrocortizon) fie în lipsa lui se va utiliza suspensia ca atare, diluată cu solventul pentru soluții oftalmice. Nu se va solubiliza cu ajutorul polisorbatului 80, deşi acesta dizolvă 0,20% acetat de cortizon, deoarece colirul astfel preparat este iritant.

Prelucrarea derivaților de cortizon sub formă de suspensie oftalmică trebuie făcute cu atenție pentru că separă repede din amestec. Pentru a asigura stabilitatea preparatului s-ar putea face diluarea cu o soluție de metilceluloză, avînd compoziția următoare:

Metilceluloză	0,50
Clorură de sodiu	0,90
Clorură de benzalconiu	0,002
Apă la	100

Acest amestec izotonic, neutru și steril este neiritant pentru ochi.

Pentru uz oftalmic se prescriu foarte des și unguente oftalmice.

În acest caz pentru preparare baza de unguent (vaselina cu 10% lanolină) va fi sterilizată prin menținere la 160—180° timp de 2—3 ore. În aceste unguente corticosteroizii sînt prescriși ca atare sau asociați cu antibiotice.

În unele cazuri cantitatea de suspensie de acetat de hidrocortizon prescrisă nu poate fi încorporată în excipient, ca în formulele:

5. *Rp.*	Acetat de hidrocortizon	25 mg	XX fiole
	Cloramfenicol	0,50 g	
	Lanolină	4 g	
	Vaselină	4 g	

În formula 5, datorită prezenței polisorbatului 80 din suspensia de acetat de hidrocortizon nu se poate realiza emulsionarea a 20 ml apă. Se recomandă utilizarea pulberii titrate de superprednol din care se va lua în lucru 0,50 g, se va tritura cu cloramfenicolul și se va încorpora în amestecul de lanolină-vaselină prescris.

6. *Rp.*	Acetat de hidrocortizon	25 mg	V fiole
	Clorhidrat de clortetraciclină	0,25 g	
	Borat de sodiu	0,25 g	
	Vaselină	10 g	

În formula 6 se vor înlocui 5 g vaselină cu lanolină în care caz suspensia de acetat de hidrocortizon poate fi emulsionată.

Se triturează la mojar clorhidratul de clortetraciclină cu 0,25 g acid boric, se încorporează în amestecul de lanolină-vaselină și în unguentul obținut se emulsionează conținutul fiolelor de acetat de hidrocortizon.

Înlocuirea boraxului cu acid boric este dictată de instabilitatea atît a antibioticului cît şi a corticosteroidului în mediu alcalin.

Aplicaţiile corticosteroizilor pe piele se efectuează sub formă de unguente şi, uneori, de soluţii sau suspensii, care conţin un agent de vîscozitate capabil să formeze peliculă.

Concentraţia uzuală activă este de 1 % corticosteroid.

La prepararea unguentelor, bazele care se pretează mai bine la prelucrare sînt : vaselina cu ados de ulei de parafină şi 10 % lanolină pentru unguentele anhidre.

O asemenea formulă este următoarea :

7. *Rp.* Acetat de hidrocortizon	25 mg	II fiole
Sulfatiazol sodic 20 %	5 ml	I fiolă
Vaselină, Lanolină } $\overline{aa}$	6 g	

8. *Rp.* Acetat de hidrocortizon	25 mg	V fiole
Penicilină 200 000 u.		1 flacon
Soluţie vit. A 3 000 u./ml		1 flacon
Romergan		2 drajeuri
Vaselină, Lanolină anhidră } $\overline{aa}$		10 g

În formula 7, se va evita mediul puternic alcalin înlocuind sulfatiazolul sodic cu sulfatiazol.

În formula 8, pentru a se evita acţiunea apei asupra penicilinei se va înlocui suspensia apoasă de acetat de hidrocortizon cu pulbere titrată de superprednol (125 mg).

Pentru a se proteja de acţiunea luminii unguentul se va elibera în borcane colorate.

În unele afecţiuni ale pielii se prescriu hormoni corticosteroizi asociaţi cu agenţi de vîscozitate care formează pelicule.

9. *Rp.* Acetat de hidrocortizon	0,50 g
Metilceluloză	0,10 g
Carboximetilceluloză sodică	0,50 g
Alcool benzilic	0,50 g
Apă *q.s. ad*	100 g

În acelaşi scop se întîlnesc prescripţii de tipul celei de mai jos în care acetatul de hidrocortizon este solubilizat în alcool de 30°.

10. *Rp.* Acetat de hidrocortizon 25 mg	V fiole
Alcool 95°	60 g
Apă *q.s. ad*	200 g

Se amestecă suspensia de acetat de hidrocortizon cu 5—10 ml alcool, se încălzesc uşor şi după solubilizare se amestecă cu restul de alcool şi apă.

În concluzie, în prescrierea formelor magistrale cu hormoni corticosteroizi se va ţine seama de natura substanţelor cu care sînt asociaţi pentru a se crea un mediu prielnic stabilităţii acestora.

Articol intrat în redacţie la 25. IV. 1965.

Indicele de clasificare : 615.361.453

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Granulate expandate cu vitamina C

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Aurelia Rub-Saidac, Viorica Filipaș, Adriana Popovici (Catedra de farmacie galenică, Cluj, **I. Tomoioagă, I. Marton** (Întreprinderea „Spicul", Cluj), **Iuliana Țîrlea** (Clinica I de pediatrie, Cluj)

Granulatele expandate condiționate de industria alimentară, care au ca materie primă anumite boabe de cereale, pot constitui un bun suport pentru unele medicamente avînd în același timp și o bună capacitate de corectare a gustului.

Lucrarea de față se referă la un studiu întreprins de noi în vederea stabilirii posibilității de folosire a acestor expandate ca suport pentru vitamina C. Obiectivul acestui studiu este elaborarea unei tehnologii și a unei condiționări raționale care să asigure un preparat vitaminat de calitate, cu o largă circulație, folosit atît în scop profilactic cît și curativ.

Sub influența vaporilor supraîncălziți boabele de cereale decorticate devin granule spongioase, pufoase, mărindu-și astfel considerabil volumul cu 300—800% ; amidonul, care constituie componenta principală a boabelor de orez, grîu etc., se dextrinizează parțial modificîndu-și totodată și gustul de făină crudă, într-un gust foarte agreabil. Aceste granulate expandate care se pot acoperi prin dragefiere cu straturi de zahăr, sînt consumate cu multă plăcere de către copii ; ele se pot transforma într-un gel administrabil chiar și sugarilor. Aceste calități ne-au determinat să le luăm în studiu în vederea lărgirii sferei lor de aplicabilitate în domeniul medicamentului.

Dintre boabele de cereale, care constituie sîmburele pentru granulatele expandate, am preferat pe cele de orez, datorită faptului că ele prezintă, prin comparație cu cele de grîu și porumb, o compoziție convenabilă scopului urmărit de noi (1).

Pentru realizarea expandatelor cu vitamină C au fost necesare o serie de tatonări preliminare impuse de proprietățile fizico-chimice ale acidului ascorbic, foarte sensibil la agenții de oxidare.

Procedeul tehnologic de dragefiere, precum și etalarea vitaminei pe masa de expandate, implică o serie de operațiuni care pot influența negativ stabilitatea vitaminei (temperatura, aerul, umiditatea etc.).

Totodată mai trebuie menționat și faptul că este necesar să se acorde o grije deosebită pentru evitarea invertirei și caramelizării zaharozei,

deoarece produşii rezultaţi în urma acestor transformări, conferă preparatului o serie de proprietăţi negative care influenţează atît aspectul cît şi conservarea lui.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru stabilirea celui mai adecvat procedeu tehnologic, în vederea obţinerii unui preparat de bună calitate, care să asigure o cît mai mare stabilitate a vitaminei C, au fost experimentate 6 sorturi de preparate. Compoziţia lor poate fi urmărită în tabelul I.

Tabelul I

Ingrediente %	Sort 1	Sort 2	Sort 3	Sort 4	Sort 5	Sort 6
Acid ascorbic	1	2	4	2	2	2
Orez expandat	34	33	31	33	32	31
Zaharoză	64	64	64	64	64	64
Acid citric	1	1	1	1	1	1
Alcool etilic	—	—	30	—	—	—
Bicarbonat de sodiu	—	—	—	—	2	4,5
Metabisulfit de sodiu	—	—	—	0,1	0,1	0,1
Aromatizant	*q.s.*	*q.s.*	*q.s.*	*q.s.*	*q.s.*	*q.s.*

La sortul nr. 1 şi 2, repartizarea acidului ascorbic pe masa expandată s-a făcut prin pulverizarea substanţei ca atare şi anume : la sortul 1, la sfîrşitul operaţiei de dragefiere odată cu acidul citric, iar la sortul 2, la începutul operaţiei sub crusta de zahăr, cu scopul de a fi protejat de acesta. La sortul 3, acidul ascorbic a fost dispersat sub forma unei soluţii alcoolice în picături, continuîndu-se apoi dragefierea cu sirop concentrat de zaharoză.

Determinările cantitative de acid ascorbic făcute pe sorturile 1, 2 şi 3 arată o pierdere apreciabilă de vitamină, ceea ce denotă că procedeele aplicate nu au fost cele mai corespunzătoare. De aceea s-a recurs la o serie de modificări, care au dus la îmbunătăţirea calităţii preparatului.

La sorturile următoare, acidul ascorbic a fost dizolvat în prealabil într-un sfert din cantitatea de sirop, necesară dragefierii. La toate sorturile (4, 5, 6) s-a adăugat 1‰ metabisulfit de sodiu. Ceea ce le diferenţiază este pH-ul : sortul nr. 4 avînd pH-ul 3, 5, sortul nr. 5 pH 4, iar sortul nr. 6 pH 6 ; ultimele două, prin adaos de bicarbonat de sodiu. În felul acesta, protejarea vitaminei etalată pe o suprafaţă mare s-a realizat prin acoperirea ei cu straturi ulterioare de zahăr, din restul de sirop fără vitamină. Astfel, pe lîngă faptul că vitamina este protejată prin repartizarea ei pe straturile cele mai profunde, se evită totodată şi posibilitatea de obţinere a unei cantităţi prea mari de zahăr invertit, prin evitarea contactului întregii mase de sirop cu vitamina.

Pentru a urmări stabilitatea preparatului în funcţie de anumiţi factori care o influenţează, toate sorturile obţinute au fost supuse unor probe

de îmbătrînire artificială forţată (2). În toate probele s-a determinat conţinutul în vitamină C ; rezultatele pot fi urmărite în tabelele II şi III.

Tabelul II

Modificări procentuale în conţinutul de acid ascorbic pe perioade de îmbătrînire artificială

Sort nr.	Concentraţia preparatului în vit. C (%)	Lumină 22–25°	Căldură termostat 50°	Lumină artificială bec 100 W 50°	Întuneric 20°	Frigider 0–5°
1	1	88	87	77	92,5	97,6
2	2	95	95,5	95,5	99,5	98
3	4	—	90	90	93	93
4	2	100	98,5	100	98	100
5	2	95,42	83	83	84	99,38
6	2	82	94	92,7	88	99

Observaţii : Concentraţiile de vitamină C sînt apreciate faţă de concentraţia de acid ascorbic determinată după preparare luată ca 100%.

Tabelul III

Scăderi maxime de acid ascorbic la sorturile supuse îmbătrînirii artificiale

Felul preparatului	Scăderi faţă de 100 g vitamină C (%)
Sort 4	2
Sort 5 şi 6	17–18
Sort 2 şi 3	8–10
Sort 1	23

Preparatele s-au comportat diferit, dependent de tehnica de dispersare a vitaminei şi de substanţele ajutătoare folosite, precum şi faţă de procedeul de îmbătrînire artificială. Astfel, sortul 4 cu 2% acid ascorbic, adăugat într-un sfert din cantitatea de sirop avînd pH-ul 3,5 şi păstrat la întuneric şi la 20°, prezintă o foarte bună stabilitate ; scăderea în conţinutul de vitamină este de 2% (faţă de acid ascorbic), ceea ce se poate considera ca neglijabil. Cea mai mare scădere a prezentat-o sortul nr. 1 şi anume 23%, la care vitamina a fost dispersată prin pulverizare, ca atare pe suprafaţa granulatelor la sfîrşitul operaţiei. Această scădere s-a înregistrat la proba supusă influenţei agentului mai activ, care este lumina asociată cu căldura (bec 100 w). Sorturile 2 şi 3, la care vitamina a fost dispersată sub straturi protectoare de zahăr, se comportă comparativ mai bine decît sortul 1, scăderile maxime în conţinutul de acid ascorbic înregistrate fiind de 8—10%. Sorturile 5 şi 6, cu pH 4 şi respectiv 6, sînt mai puţin stabile, scăderile în conţinutul de vitamină atingînd valori de 17—18% datorită agenţilor acceleratori mai activi (tabelele II, III).

Experienţele subliniază şi faptul că lumina, mai ales cînd este simultană cu căldura, ca şi pH-ul au efectele cele mai nefavorabile asupra stabilităţii vitaminei C. Scăderea de concentraţie este mai mare cînd vitamina se găseşte dispersată pe straturile superficiale ale granulatelor expandate sau cînd pH-ul depăşeşte o anumită limită, fapte semnalate şi de literatură (3, 5).

În concluzie, reiese că prin aplicarea unui anumit procedeu tehnologic de obţinere, prin adăugarea de stabilizanţi şi la pH 3,5, rezultat prin dizolvarea directă a vitaminei, prin conservare la loc răcoros şi la adăpost de lumină, preparatul are o bună stabilitate.

Aceste probe de îmbătrînire ne-au orientat în clasificarea după calitate a sorturilor preparate ; concluziile în aprecierea valabilității și calității preparatelor s-au dedus în urma studierii în timp a descreșterii concentrației de vitamină C prin dozări periodice. Preparatele au fost urmărite timp de 10 luni (vezi tabelul IV).

Din situația oglindită din tabelul IV, reiese că sortul nr. 4, comparativ cu celelalte sorturi, este cel mai corespunzător. După 6 luni pierderea de vitamină C se cifrează la 14%, iar după 10 luni la 24%.

Tabelul IV

Sort și concentrație în vitamina C (%)	La preparare (% g vit. C)	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	6 luni	9 luni	10 luni
Sort 1 (1%)	70	—	—	90,5	—	—	—	—
Sort 2 (2%)	100	—	—	96,5	—	—	—	—
Sort 3 (4%)	75	—	—	91,33	—	—	—	—
Sort 4 (2%)	100	100	97	95,5	93,5	86	80,5	76
Sort 5 (2%)	110	96	95	—	81,7	73	67,9	—
Sort 6 (2%)	115	90,6	85,4	—	76	68	—	—

Observații ; Scăderile de concentrație pe perioada experimentată au fost apreciate socotind concentrația de vitamină C găsită la preparare ca 100%. Valorile sînt medii. Preparatele 5 și 6 au fost supradozate cu 10 și 15% vitamină (5).

Dacă se ia în considerație și cantitatea de acid dehidroascorbic (3, 4) care s-a determinat după metoda Roe-Kuter, acest sort înregistrează o scădere vitaminică doar de 6,7%. În ordine descrescîndă să situează sorturile 5, 6 și 1, care au prezentat o scădere mai mare în concentrația vitaminică. Sorturile 2 și 3 s-au dovedit, comparativ, a fi cele mai puțin corespunzătoare.

În continuare s-a trecut la un studiu legat de comportarea preparatului în funcție de ambalaj și loc de păstrare : pungă de celofan, pungă de polietilenă, neprotejate de lumină sau ambalate în cutii de carton (întuneric).

Se observă că cel mai corespunzător ambalaj îl constituie punga de polietilenă în cutie de carton, concentrația vitaminică în acest caz fiind cea mai ridicată. Pungile de celofan, indiferent dacă sînt ambalate sau nu în cutii de carton, sînt mai puțin corespunzătoare. Concomitent s-a urmărit și influența umidității în funcție de ambalaj. S-a constatat că și în acest caz, punga de polietilenă este corespunzătoare.

EXPERIMENTAREA CLINICĂ

Experimentarea clinică s-a făcut la Clinica de pediatrie I. Preparatul de granulate expandate cu vitamină C 2% s-a experimentat pe un lot de 90 copii bolnavi internați în clinică cu diverse afecțiuni, de diferite vîrste și anume : 30 de sugari (între 3 și 12 luni), 25 de antepreșcolari

(1 la 3 ani), 25 preşcolari (3 la 7 ani) şi 10 şcolari. S-au constatat următoarele :

1. Preparatul a fost luat cu multă plăcere de toţi copiii datorită gustului plăcut şi prezentării atrăgătoare, neavînd aspect de medicament. Copiii mai mari solicitau cu multă insistenţă preparatul neavînd rezerva pe care o au obişnuit copiii faţă de medicamente.

2. Preparatul a fost foarte bine tolerat chiar în cantităţi relativ mari ce depăşeau cu mult doza obişnuită. Toleranţa a fost foarte bună şi din partea sugarilor, atît alimentaţi natural cît şi artificial, sănătoşi sau bolnavi. Chiar şi sugarii mici de 3 luni au ţinut în gură şi au supt cu plăcere, granulat de granulat, pînă la dizolvarea lui fără să se ivească vreun inconvenient.

3. Modul de administrare. Preparatul s-a administrat pe cale bucală fie ca atare, fie sub formă de granulate mărunţite, dozate cu linguriţa ; la sugari cîte 1/4—1/2 linguriţă. Granulatele sînt acceptate cu multă plăcere ; ele se dizolvă relativ repede în salivă putînd fi înghiţite fără să mai necesite o dizolvare prealabilă în ceai sau în lapte. Sugarilor li s-a administrat preparatul timp de 1—2 săptămîni. Copiilor între 1 şi 3 şi 3 şi 7 ani li s-a dat de 2×3 ori pe zi cîte o linguriţă ; şcolarilor 3—5 linguriţe pe zi. Aceste doze pot fi depăşite fără să producă neajunsuri.

4. Indicaţiile au fost cele ale vitaminei C tablete (rinofaringite, angină, gripă, bronhopneumonie, distrofie, dispepsie, enterocolite, rahitism, stomatite etc.). Nu s-au constatat nici contraindicaţii şi nici nu s-au ridicat probleme care să limiteze aceste indicaţii.

5. La copii şi în dozele administrate nu s-au observat efecte secundare sau alte inconveniente de ordin dispeptic.

În concluzie preparatul de granulate expandate cu vitamină C are toate calităţile unui preparat cu largă utilizare în terapeutica infantilă ; toleranţă foarte bună, gust plăcut, ceea ce îl face să fie luat cu multă plăcere de copii, uşor de manipulat şi de administrat.

CONCLUZII

1. S-a preconizat folosirea unui nou suport pentru medicamente, granulatele de cereale expandate.

2. S-a elaborat un nou preparat vitaminizat destinat unei largi circulaţii, în special medicaţiei infantile. Preparatul, cu un conţinut de 2% acid ascorbic, are un gust foarte plăcut, păstrîndu-şi în mod corespunzător valoarea vitaminică pe timp de 1 an ; la aceasta se mai adaugă şi valoarea alimentară a suportului cerealier.

3. Aceste granulate expandate pot constitui o formă de trecere între formele medicamentoase solide şi cele moi, transformîndu-se la nevoie, prin adăugare de lichide (apă, lapte, ceai), într-un gel de consistenţă convenabilă foarte plăcut la gust. Sub această formă poate fi administrat cu multă uşurinţă chiar şi sugarilor.

4. În 2,5 g preparat, respectiv 1 linguriță de granulate expandate se găsesc 5 cg de acid ascorbic.

5. Sub această formă de granulate expandate preparatul are o bună toleranță, după cum reiese din experimentarea clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. HERAIL J. — Tr. de Martiere médicale pharmacogrophie, Paris, 1927.
2. DONGOROZI S., TILEA V., MALLER R., CIOCĂNELEA V. — Conf. Naț. de Farmacie, București, 1958.
3. CHIOSA L., NEUMAN N. — Vitamine și antivitamine, Ed. medicală, București, 1955.
4. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. medicală, București, 1958, 1963.
5. MURRAY, PELLETIER, CAMPBELL — *J. Pharm. Pharmacol. (London)*, 1963, nr. 3, p. 192.
6. GSTIRNER F. — Grundstoffe und verfahren der Arzneibereitung, Stuttgart, 1960.
7. FROELICH R. — *Pharmazie*, 1963, nr. 1, p. 20.

Articol intrat în redacție la 14.VI.1965.

Indicele de clasificare : 615.739C : 615.412.3

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Forme medicamentoase cu săruri de calciu și de fosfor destinate terapeuticii infantile perorale. III. Medicamente lichide *

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaș, O. Pop, C. Hampu, Catedra de Farmacie galenică Cluj, Catedra de Pediatrie I.M.F., Cluj

Printre substanțele medicamentoase frecvent întrebuințate în terapeutica infantilă se situează sărurile de calciu asociate sau nu cu săruri de fosfor, substanțe al căror gust este cu atît mai dezagreabil cu cît sărurile sînt mai bogate în calciu elementar și cu cît sînt mai solubile (2, 7, 26).

Diverse forme medicamentoase orale solide ale acestor săruri ca granulate, comprimate — nu sînt totdeauna potrivite din punct de vedere al administrării mai ales pentru copii ; există cazuri cînd este necesară folosirea acestora sub formă de medicamente lichide, de obiceiu dispersate ca suspensii uneori chiar în afara oficinei, ceea ce nu duce totdeauna la situații mulțumitoare.

Substanțele cu gust neplăcut provoacă adesea bolnavului repulsie, mai ales dacă acesta este un copil, ceea ce poate inhiba absorbția provocînd totodată greață și vomă (1). Dînd medicamentelor o formă cu gust și mod de administrare acceptabil, această reacție de repulsie se poate preîntîmpina.

Forma de sirop este calea prin care se poate realiza mai bine corectarea gustului neplăcut al unor medicamente destinate copiilor. Atît calciul cît și fosforul sînt necesare organismului, fiind indicate în diferite cazuri de carență fie luîndu-se independent unul de altul, fie mai adesea, în asociere. Pentru acest motiv ne-am propus elaborarea — după anumite criterii — a unor formule de siropuri cu săruri de calciu sau săruri de calciu în asociere cu săruri de fosfor, în care acestea să fie dispersate molecular sau sub formă de suspensie. Preparatele elaborate au fost studiate comparativ din punct de vedere al calității gustului pe un lot de copii și adulți precum și din punct de vedere al conservabilității ca și al toleranței clinice.

Resorbția și metabolismul calciului este un fenomen complex care depinde de o serie de factori printre care : prezența diverselor enzime, a vitaminelor C, A, D_2, prezența acidului citric, integritatea glandei paratiroide, raportul calciu-fosfor ; în cazul medicamentelor cu calciu administrate peroral, resorbția depinde și de gradul de dispersie ca și de natura sărurilor respective în preparatul medicamentos, deoarece numai sărurile de calciu solubile — cum sînt clorura de calciu hipofosfitul de calciu, complecși solubili ai acidului citric — pot străbate mucoasa intestinală (9, 11). Sărurile insolubile ale calciului nu pot fi absorbite decît după transformarea în săruri solubile de-a lungul tractului gastro-intestinal. Această transformare este favorizată de pH-ul acid gastric, absorbția făcîndu-se în porțiunea superioară a intestinului subțire unde încă persistă un pH acid, înainte ca chimul să-și modifice pH. După alcalinizare, absorbția nu mai este posibilă decît sub influența accidentală a glucidelor care, prin fermentația lor, produc în intestin acizii organici care favorizează resorbția (14).

În cazul unei acidități gastrice normale sau de hipoaciditate gastrică, ceea ce este mai frecvent la copii, mai ales la copiii debili, solicitarea acidului clorhidric

---

* Acest studiu a fost inițiat la cererea Policlinicii de copii Nr. 1, din Cluj în urma deciziei M.S.P.S. Nr. 515/2.II.1963 cu privire la interzicerea administrării pe cale orală copiilor între 0—3 ani, a medicamentelor solide de felul comprimatelor, drageurilor etc.

stomacal de către sărurile de calciu greu solubile sau insolubile în apă administrate ca suspensii, comprimate granulate, preparate de obicei cu glicerofosfat, gluconat, fosfat de calciu etc. nu este totdeauna binevenită. Sărurile insolubile de calciu sînt întrebuințate din acest motiv și ca antiacide : un gram carbonat de calciu consumă dizolvîndu-se 210 ml acid clorhidric 0,10 n (1).

Factorii care au fost luați în considerare în elaborarea formulelor de siropuri sînt :

— întrebuințarea sărurilor de calciu și fosfor cu cea mai bună resorbție, stabilitate și toleranță, și de concentrație potrivită (1, 2, 7, 25) ; așa încît să asigure necesarul terapeutic zilnic de aproximativ 1 g calciu precum și raportul Ca:P util farmacodinamic, între 1,40—2, potrivit modului de administrare al siropurilor (9, 10, 11, 12).

— stabilirea capacității de mascare a gustului față de sărurile respective, a diverselor siropuri corectoare de gust considerate corespunzătoare de literatura de specialitate, care să asigure totodată și o bună conservare (1, 3, 27, 16, 22, 25, 28).

Tabelul I

Săruri de calciu și fosfor, proprietăți fizico-chimice și de doze terapeutice

Substanța	Greutate moleculară	Ca (%)	P (%)	Solubilitate la 20° în apă	Cantitatea în care se află 1 g calciu	g apă pentru solubilizare	Gustul
a) substanțe organice							
Carbonat de calciu $CaCO_3$	100,08	40	—	insolubil	2,5 g	—	insipid
Fosfat tricalcic $Ca_3(PO_4)_2$ neutru	310,28	39	40	insolubil	2,5 g	—	insipid
Fosfat bibazic $CaHPO_4.2H_2O$	172,14	23	18	foarte greu solubil în apă rece, citratul de amoniu mărește solubilitatea	4,3 g	—	insipid
Fosfat mono-bazic $Ca(H_2PO_4)_2.H_2O$ (biacid)	252,16	16	24	solubil la rece	6,2 g	—	acid adstringent ușor amar
Hipofosfit de calciu $Ca(H_2PO_2)_2$	170,15	23	36	1 :7 (1 :30 glic.)	5,5 g	29	amar neplăcut
Clorură de calciu $CaCl_2.6H_2O$	219,09	18	—	1 :1,2	4,3 g	11	amar, iute arzător
b) *substanțe organice*							
Glicerofosfat de calciu $C_3H_7O_6PCa$	210,15	17	13	1 :25 (acid citric) 1 :100	5,8 g	150	slab amar
Gluconat de calciu $C_{12}H_{22}O_{14}Ca\ H_2O$	448,27	9	—	1 :30	11,1 g	330	insipid
Lactat de calciu $(C_3H_5O_3)_2Ca.5H_2O$	308,24	13	—	1 :19	7,6 g	144	aproape fără gust

Dintre sărurile de calciu și fosfor, clorura de calciu și hipofosfitul de calciu au solubilitatea, respectiv resorbția cea mai bună, dar totodată și gustul lor este foarte neplăcut mai ales, că urmărindu-se atingerea dozajului necesar zilnic de 1 g calciu elementar pentru copii, în 3 linguri de sirop, concentrația lor este relativ

mare. Diverse asocieri hidrotrope de gluconat, lactat și hipofosfit de calciu, citate de literatură (2) nu sînt suficient de stabile în timp — mai ales în condițiile unui sirop. Sărurile de soluție suprasaturată precipită la scurt timp stricîndu-și echilibrul termodinamic la adaos de alte ingrediente.

Dintre corectorii de gust semnalați în literatură, Wright (1), testînd numeroase siropuri pe un lot de 600 persoane, ajunge la concluzia că siropul de cacao și de smeură sînt cele mai plăcute din punct de vedere al gustului. Siropul de smeură, eridiction aromatic și cel de cacao s-au dovedit cele mai eficace în mascarea gustului amar al substanțelor de felul alcaloizilor. Purdum (12), prin metoda pragului, evaluînd proprietatea reală de mascare a gustului, fără a ține cont de gustul plăcut trage concluzii asemănătoare cu ale lui Wright ; siropul de cacao, liquriția și eriodiction sînt cele mai potrivite pentru substanțe amare, iar pentru substanțe saline siropurile de lămîie și de flori de portocal sînt cele mai indicate. Kovacs, ocupîndu-se cu mascarea gustului amar (28), găsește ca singurul corespunzător siropul de liquriția din 14 siropuri studiate. Roșu, Ban, Micu (27) propun ca aromatizant și corector de gust siropul de caramel cu calități ce se pot suprapune siropului de cacao.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-au elaborat două formule de siropuri cu clorură de calciu — singură sau asociată — și cu hipofosfit de calciu dispersate molecular avînd următoarea compoziție :

Tabelul II

Ingrediente	Formula 1	Formula 2
Calcium chloratum cryst. sol. 1 :1	20	1,40
Calcium hipophosphorosum	—	2,70
Acidum citricum	1	1
Acidum ascorbicum	—	0,50
Aqua destillata	—	20
Glycerinum	20	20
Tictura citrrecens	3	3
Saccharinum tabl. N	III	III
Sirupus corigens	*ad.* 100	*ad* 100
Ca și P elementar în 100 g sirop	Ca = 1,80 %	Ca = 1,37 % P = 0,972 % Ca : P = 1,40
Dozajul Ca, P în 3 linguri sirop (60 g)	Ca = 1,08 g	Ca = 0,82 g P = 0,58

Siropurile cu care s-a experimentat mascarea gustului sărurilor de calciu și fosfor sînt : sirop de cacao, cireșe sălbatice (3), siropul de caramel, zmeură, lămîie (27), cu agar-agar și de glucoză-caramel. Dintre acestea siropul de caramel ne-a atras în mod special atenția avînd prin gustul ușor amar și salin, ca și datorită aromei caracteristice, o bună capacitate de mascare a gustului pentru clorura de calciu și hipofosfit. Totodată pentru protejarea mucoasei buco-stomacale de acțiunea iritantă a clorurei de calciu semnalată de literatură (1, 8) s-a căutat folosirea unui sirop care să aibă și proprietăți demulcente ; astfel siropul oficinal în Ph. Brit. 1948 de glucoză lichidă (333 g glucoză lichidă, 667 g sirop simplu), prin conținutul său în dextrine corespunde din acest punct de vedere (29, 17). Dizolvîndu-se caramel în acest sirop în proporție de 16%, acesta ia gustul și aroma caracteristică, devine mai vîscos și se colorează în brun-roșcat. Siropul astfel obținut a fost denumit sirop de glucoză-caramel. S-a obținut un gust mai accentuat de caramel cînd acesta a fost preparat din glucoză solidă industrială caramelizată prin menținere pe sită între 170—180° pînă pierde 18—20% din greutatea inițială (16, 17). Alături de siropuri s-au mai adăugat preparatelor și alte ingrediente necesare fie în scopul completării gustului, fie ca rol stabilizant sau solubilizant.

Determinarea capacității de mascare a gustului față de sărurile respective a siropurilor menționate s-a stabilit prin adaptarea metodei preconizată de Wright (12, 1). Metoda constă din degustări comparative față de martor și stabilirea unui punctaj mediu prin acordarea unor calificative convenționale după cum urmează :

— gust bun 3 puncte
— gust potrivit 2 „
— gust nesatisfăcător 1 „
— gust neplăcut 0 „

Numărul de persoane care au apreciat gustul siropurilor a fost de 10 adulți și 10 copii între 5 și 10 ani. Punctajul maxim posibil este de 30, căruia îi corespunde adecuația de 100%, pentru siropul respectiv. Ca martor s-a luat soluția hidroglicerinată de clorură de calciu tipizată, denumită clorocalcin (8) în concentrație corespunzătoare de calciu pentru cîte o lingură de sirop studiat.

Punctajul și adecvația exprimate procentual obținute în modul enunțat pentru formula nr. 1 sînt cuprinse în tabelul III.

Tabelul III

Siropuri de $CaCl_2$ crist. 10%

Nr. crt.	Martor	Cacao adulți	Caramel adulți		Gluc. adulți copii	Caram.	Zmeură adulți	Cireșe adulți	Agar-agar adulți	Lămîie adulți	copii
1	0	2	3	3	2	3	2	3	1	3	2
2	0	1	3	2	2	3	1	1	2	2	2
3	0	3	3	3	2	3	2	2	1	3	2
4	0	3	2	3	2	3	2	3	0	2	2
5	0	1	2	3	2	2	1	0	2	2	2
6	1	1	2	2	2	2	1	2	1	2	1
7	1	2	3	3	3	2	2	1	1	3	2
8	0	1	2	3	3	3	2	1	1	3	2
9	0	1	3	2	3	3	1	2	1	2	3
10	0	3	2	2	3	2	1	0	2	2	2
Adecuație %	6,6	61	83	87	80	90	50	50	40	77	66

În tabelul III se observă că pentru concentrația de 10% clorură de calciu cristalizată siropurile de caramel corespund cel mai bine cu adecuația 80% și 83% comparativ cu martorul. Apropiat se situează siropul de lămîie cu adecuația de 77%.

Siropurile apreciate ca bune de către adulți au fost degustate și de un lot de copii obținîndu-se adecvații de 87% și 90% pentru siropurile de caramel și 66% pentru siropul de lămîie. Se observă între aprecierea gustului adulților și al copiilor un paralelism. Sub vîrsta de 5 ani și la bătrîni reacțiile față de miros și gust se diferențiază de cele ale adulților și ale copiilor mai mari (25).

În urma acestor experimentări, din care rezultă buna capacitate corectoare de gust a siropului de glucoză-caramel, precum și datorită proprietăților sale demulcente, pentru preparatul cu formula 2, conținînd alături de clorură de calciu și hipofosfit de calciu s-a întrebuințat numai acest sirop. Deoarece proporția acestor săruri impusă de proprietățile ingredientelor, precum și de considerații terapeutice este mai mică procentual decît în cazul formulei 1 nu au fost necesare determinări de gust, acesta fiind mai bun decît în cazul anterior.

Siropurile preparate, indiferent de gustul corespunzător sau nu au fost urmărite timp de un an și jumătate din punctul de vedere al conservabilității. Siropul de agar-agar și smeură necesită adaos de conservanți ; celelalte se conservă corespunzător din toate punctele de vedere în condițiile obișnuite de conservare a siropurilor.

În concluzie, dintre corectorii de gust întrebuințați la prepararea celor două formule de siropuri, preparatele cu sirop de glucoză-caramel au pe lîngă un gust corespunzător și proprietăți demulcente. Ele se pot conserva foarte bine timp nelimitat în ceea ce privește ansamblul ingredientelor. Atît componen-

tele cît și prepararea acestui sirop sînt ușor accesibile, preparatul fiind avantajos și din punct de vedere economic. Toleranța și acțiunea farmacodinamică sînt corespunzătoare așa cum rezultă din experimentarea clinică.

Suspensii cu săruri de calciu și fosfor

Deoarece se recomandă ca în tratamentul de durată cu medicamente care conțin clorură de calciu, administrate per oral, să se alterneze această medicație cu preparate conținînd alte săruri de calciu (8) s-au elaborat și două siropuri suspensii cu următoarea formulă :

Tabelul IV

Ingrediente	Formula 3	Formula 4
Calcium gluconicum (VIII)	20	6
Calcium glicerophosphoricum (VIII)	—	9
Tinctura citri cortex recens	3	3
Acidum citricum	1	1
Glycerinum	20	20
Sirupus	ad 100	ad 100
Ca și P elementar în 100 g sirop	Ca = 1,80	Ca = 2,07% P = 1,17% Ca : P = 1,7%
Dozajul Ca, P în 3 linguri sirop (60 g)	Ca = 1,08 g	Ca = 1,24 P = 0,70

Deși sărurile de calciu care intră în compoziția acestor siropuri se resorb aproximativ 50% totuși ele sînt frecvent utilizate în diverse preparate industriale, fiind unele din cele mai bine tolerate. Adaosul de acid citric precum și prezența zaharozei ajută resorbția după cum s-a mai menționat. Aromatizarea s-a făcut cu tinctură de lămîie.

Pentru menținerea în suspensie a sărurilor medicamentoase aduse la finețea sitei VIII, vîscozitatea pe care o conferă siropurilor numai zaharoza nu asigură stabilitatea suspensiei, substanțele solide depunîndu-se scurt timp de la preparare. Siropurile colorate, vîscoase, de felul siropului glucoză-caramel capătă un aspect neplăcut la suspendarea pulberilor albe în masa lor, deși au o bună omogenitate. Un rezultat bun atît din punctul de vedere al gustului și al aspectului cît și al stabilității s-a obținut cu siropul de agar-agar preparat după o tehnică corespunzătoare, cu compoziția :

Agar-agar		3
Nipagin		0,50
Aqua		250
Saccharum album		600
Solutio acidi citrici 33%		10
Glycerinum		100
Aqua	ad	1000

Siropurile suspensie preparate cu sirop agar-agar au un gust foarte plăcut, mai bun decît al dispersiilor cu clorură de calciu. Adecuația maximă în cazul suspensiilor a prezentat-o cea preparată cu sirop de agar-agar, față de suspensiile cu sirop de glucoză sau glucoză-caramel, care devin prea vîscoase prin adăugarea sărurilor de calciu sau fosfor și nici nu mai curg. Diluarea siropului de glucoză nu asigură preparatului conservarea (fermentează). Siropul de glucoză-caramel are o foarte bună stabilitate din acest punct de vedere, caramelul conținînd și cantități mici de derivați de oximetilfurfurol (reacția Selivanoff pozitivă), care își manifestă acțiunea antiseptică, aceasta fiind comparabilă cu a formolului (2).

EXPERIMENTAREA CLINICĂ

Preparatele au fost experimentate pe un lot de 20 de copii de diferite vîrste internați în Clinica de pediatrie I: 5 sugari între 3—12 luni, 2 antepreșcolari de 1—3 ani, 3 preșcolari între 3—7 ani și 10 școlari ; pe timpul adminis-

trării siropurilor de Ca și P s-a sistat administrarea calciului sub orice altă formă medicamentoasă. S-a administrat pentru școlarii și preșcolarii mari, de 3 ori cîte o linguriță pe zi ; pentru antepreșcolari și școlarii mici de 2 ori cîte 1 linguriță pe zi, iar pentru sugari de 3 ori cîte o jumătate sau un sfert de linguriță pe zi.

Preparatele au fost suportate bine de toate categoriile de copii la care au fost administrate. Pentru gustul plăcut ele au fost solicitate chiar în cantități mai mari decît cele descrise fără să se observe nici un caz de intoleranță sau efect secundar apărut în urma acestei administrări. Indiferent de vîrstă, pentru gustul lor plăcut preparatele au fost luate cu multă plăcere.

S-au administrat preparatele în cazuri de distrofii, rahitism, dispepsii, enterocolite, reumatism și glomerulonefrite.

În concluzie, siropurile de săruri de Ca și P au toate calitățile unor preparate de largă utilizare în terapeutica infantilă : toleranță bună și gust plăcut.

CONCLUZII

În acest studiu s-a urmărit elaborarea unor medicamente lichide cu săruri de Ca și P anorganice și organice, considerate ca cele mai corespunzătoare din punctul de vedere al resorbției destinate terapiei infantile. S-a stabilit care din corectorii de gust mai accesibili sînt și cei mai potriviți în scopul realizării unor preparate acceptabile. Preparatele au fost studiate din punctul de vedere gustativ al conservabilității cît și a toleranței chimice. Formulele elaborate sînt ușor de realizat la nivelul oficinei, pretîndu-se totodată și stocării îndelungate. Ele pot completa lipsa unor preparate lichide ale terapiei cu calciu din arsenalul terapeutic industrializat, destinat medicației infantile. Siropul de caramel sau glucoză-caramel, precum și siropul cu agar-agar sînt substanțe vehiculante care au corespuns cel mai bine scopului urmărit de noi.

BIBLIOGRAFIE

1. GOODMAN L., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii (traducere), Ed. medicală, București, 1960.
2. LEBEAU P., JEANOT M. — Traité de pharm. clinique, Paris 1956.
3. *** — Remingtton's Practice of pharmacy, 1956.
4. *** — Specialități farmaceutice, 1949.
5. *** — Produse farmaceutice, 1951.
6. *** — Medicamente românești, M.S.P.S., 1960.
7. CHIOSA L. — Formular terapeutic, București, 1956.
8. *** — Produse farmaceutice românești, M.S.P.S., 1964.
9. SORU E. — Biochimia, Ed. medicală, București, 1963.
10. OERIU S. — Chimie biologică, 1956.
11. RUSESCU A. Terapeutica infantilă, Ed. medicală, București, 1963.
12. BUCHI I. — Galenische Practicum, Zurich-Stuttgart, 1959.
13. NENIȚESCU D. — Chimie organică, Ed. Tehnică, București, 1958.
14. BEST, TAYLOR — Bazele fiziologice ale practicii medicale, Ed. medicală, (trad.) București, 1963.
15. BEREȘ T., — *Gyogyszereazet*, 1957, p. 229.
16. RAGETI I. — *Gyogyszereszet*, 1961, nr. 4.
17. *** — Stas (9—57 ; 3 727—53 ; 8—53).
18. NORVAL, WEBB — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1958, nr. 2, p. 101.
19. SZEPESSY A. — *Acta Pharm. Hung.*, 1957 nr. 4—5.
20. KEDVESSY G., SZEPESSY A. — *Acta Pharm. Hung.*, 1954, nr. 3.
21. PECENÎI I. — *Apt. Delo*, 1962, nr. 2, p. 64.
22. HANKO Z., CSATH Z. — Contribuții la mascarea gustului neplăcut al unor medicamente (monografie).
23. KEDVESSY G., FÜRSTNER — Mag. Gyogiysz. Tars. Ertess., 1943, vol. IX.
24. ZACEK H. — *Pharmazie*, 1963, nr. 2, 4, 9, 11.
25. WARREN F., GORMAN — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, nr. 4, p. 223.
26. *** — Farmacopeea rom., ediția a VII, a VI-a.
27. CIOCĂNELEA V. și colab. — *Farmacia*, 1961, nr. 7, p. 413.
28. KOVACS L. — *Acta Pharm. Hung.*, 1957, nr. 4, p. 27.
29. *** — *Farmacopeea britanică*, 1948.

Articol intrat în redacție la 14.III.1965

Indice de clasificare : 615.739.12—053.2

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Contribuţii la studiul intoxicaţiei acute accidentale prin inhalare de monoclorbenzen

G. Borş

Cazurile de otrăviri cu monoclorbenzen sînt extrem de rare, iar cele cîteva publicate în literatura de specialitate nu conţin date complete.

Monoclorbenzenul este un lichid incolor, fierbe la 132°, are miros aromat, este mai greu decît apa (d = 1,1) în care este puţin solubil (0,05%) şi este miscibil cu solvenţii organici. Vaporii săi sînt de 3,9 ori mai grei decît aerul, care, saturat (25°), conţine 1,55 g la sută monoclorbenzen şi are densitatea (d = 1,05) foarte apropiată de a aerului.

Monoclorbenzenul inhalat acţionează asupra sistemului nervos central provocînd anestezie.

Este bun dizolvant pentru etilceluloză, grăsimi, ceruri, rezine, bachelită, gume etc. şi se întrebuinţează în industria lacurilor şi coloranţilor, a cernelei tipografice şi la materie primă la fabricarea unor mase plastice.

După Flury şi Zernik (2) o concentraţie de 37 mg/l aer inhalat timp de 30 de minute provoacă la pisică narcoză puternică, moartea survenind după 2 ore.

Atît Hamilton (3) cît şi Hunter (4) arată că introducerea clorului în nucleul benzenic scade toxicitatea acestuia şi că în industrie nu se cunosc otrăviri accidentale.

Efectele cronice şi cumulative la om nu sînt bine definite şi cazul descris de Möhr (7) ca fiind atribuit monoclorbenzenului, după Browning (1) pare a fi datorit mai degrabă unui nitroderivat al benzenului, în sîngele victimei punîndu-se în evidenţă prezenţa methemoglobinei.

Metabolismul şi eliminarea monoclorbenzenului a fost studiată de Spencer şi colab. (9), şi de Smith şi colab. (10), care, administrînd prin inhalaţie la iepuri 0,5 g monoclorbenzen/kilocorp, arată că 27% se elimină prin respiraţie, 24% prin urină sub formă de glucuronidă, 27% ca produs sulfoconjugat şi 20% sub formă de acid mercapturic. Reich (8) şi apoi Wybert (11) citează cazuri de intoxicaţie nemortală la copii care au ingerat din imprudenţă Puran *.

Lewin (6) aminteşte 5 cazuri de otrăviri printre muncitorii unor întreprinderi pentru fabricarea monoclorbenzenului şi care au prezentat simptome de intoxicaţie. Toate cazurile de otrăviri întîlnite în literatură nu au avut sfîrşit letal.

* Monoclorbenzen pentru uz casnic folosit ca înlocuitor al benzenului la curăţatul hainelor.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Lucrările citate nedînd tehnica de izolare a monoclorbenzenului, pe baza proprietăţilor fizico-chimice ale toxicului am ales antrenarea cu vapori de apă.

Am verificat dacă izolarea monoclorbenzenului este cantitativă pe această cale, antrenînd din mediu apos cantităţi cunoscute de produs, pe care le-am dozat din distilate colorimetric după ce în prealabil determinasem curba etalon.

Pentru transformarea în dinitroderivat, formă sub care se colorimetrează, am procedat astfel : lichidul de la antrenare se extrage de 3 ori cu cîte 5 ml cloroform, se reunesc extrasele cloroformice, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru şi se filtrează într-o pîlnie de separaţie avînd grijă de a spăla balonul, pîlnia şi filtrul de 3 ori cu cîte 2 ml cloroform. Se agită puternic filtratul 15 minute cu 3 ml amestec nitrant (acid sulfuric d = 1,84 — acid azotic fumans d = 1,52 v/v).

După nitrare, amestecul se toarnă în apă cu gheaţă, se neutralizează cu amoniac în prezenţa turnesolului, se separă stratul cloroformic şi se repetă operaţia de extracţie încă de 2 ori cu cîte 3—5 ml cloroform. Se reunesc extrasele cloroformice, se spală vasul, pîlnia şi filtrul cu 1—2 ml cloroform, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru şi se îndepărtează cloroformul într-un pahar berzelius pe baia de apă.

După răcire, reziduul se dizolvă în acetonă anhidră, se trasvazează cantitativ într-un balon cotat de 25 ml se adaugă 2 picături soluţie alcoolică hidroxid de potasiu 10% şi se completează la semn cu acetonă. Soluţia se colorează în albastru violet şi se colorimetrează după 5 minute de repaus. Rezultatele sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Proba nr.	Ml. sol. C_6H_5Cl (0,2005 g%) luat în lucru	mg C_6H_5Cl calculat	mg C_6H_5Cl găsit	recuperat %
1	0,05	0,10	0,099	99,50
2	0,10	0,20	0,199	99,62
3	0,25	0,50	0,497	99,35
4	0,50	1,00	0,992	99,20
5	0,75	1,50	1,485	99,00
6	1,0	2,0	1,995	99,75
7	2,5	5,0	4,983	99,66
8	5,0	10,0	9,980	99,80
9	10,0	20,0	19,988	99,75
10	12,5	25,0	24,985	99,94
				M = 99,55

Din tabel reiese că, în totalitate, monoclorbenzenul este antrenabil cu vaporii de apă, în primii 50 ml distilat recuperîndu-se circa 99% din cantitatea luată în lucru.

După acelaşi procedeu am verificat tehnica adăugînd cantităţi cunoscute de monoclorbenzen la probe de ficat (50 g) mărunt divizat, recoltat de la indivizi care au decedat din alte cauze decît otrăvirea cu monoclorbenzen. S-a procedat la izolarea toxicului, prin antrenare cu vapori

de apă, recoltîndu-se 100 ml distilat, continuînd mai departe tehnica descrisă mai sus.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Proba nr.	mg C_6H_5Cl adăugat	mg C_6H_5Cl găsit	recuperat %
1	5	4,79	95,8
2	10	9,60	96,0
3	20	19,25	96,2
4	25	23,98	95,5
			M = 95,9

Pregătirea scării etalon. Într-un balon cotat de 100 ml se cîntăreşte 0,2005 g monoclorbenzen şi se completează la semn cu cloroform (1 ml = 2 mg C_6H_5Cl).

Prin diluţii cu cloroform se prepară soluţii conţinînd 20 µg C_6H_5Cl/ml.

În zece eprubete colorimetrice se pipetează alicote conţinînd de la 2—50 µg monoclorbenzen ; fiecare se agită cu cîte 3 ml amestec nitrant, după care se procedează aşa cum am arătat.

Citirea se face la fotocolorimetru folosind cuve de 10 ml şi filtru galben. Scara de etalonare urmează legea Lambert-Beer şi este valabilă pentru valori cuprinse între 2 şi 50 µg monoclorbenzen/ml.

Rezultatele fiind bune, am aplicat aceeaşi tehnică la izolarea toxicului din organele victimei. Rezultatele sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Nr.	Organe luate în lucru	(g)	mg C_6H_5Cl găsit raportat la %
1	Sînge	25	0,03
2	Cord	40	0,01
3	Ficat	50	2,66
4	Plămîn	50	2,24
5	Creier	50	3,89
			Total : 8,83

Comparînd cantităţile de monoclorbenzen găsite în ficat, plămîn, creier, cu cele constatate de noi în aceleaşi organe în cazul otrăvirilor accidentale acute prin inhalaţie cu benzen (11) se poate deduce că monoclorbenzenul are afinitate de la 20 la 25 ori mai mare pentru aceste organe decît benzenul.

Pentru a studia acţiunea putrefacţiei asupra monoclorbenzenului am ţinut materialul la rece (+ 4°) ; repetînd analiza după 45 de zile am regăsit toxicul.

Rezultatele sînt redate în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr.	Organe luate în lucru	(g)	mg C_6H_5Cl găsit raportat la %
1	Sînge	25	0,013
2	Cord	40	0,006
3	Ficat	50	1,25
4	Plămîn	60	1,00
5	Creier	80	2,84
			Total : 5,109

Pentru a verifica dacă nu cumva prin antrenarea cu vapori de apă a organelor cadaverice proaspete sau putrefiate se izolează vreo substanță solubilă în cloroform, care supusă acelorași operațiuni ca monoclorbenzenul să dea un derivat colorat în albastru, am supus antrenării organe provenite de la indivizi a căror moarte s-a datorat altor cauze decît otrăvirea cu monoclorbenzen și în toate cazurile rezultatele au fost negative.

DISCUȚII

Monoclorbenzenul are tensiune de vapori 8,76 (20°), vaporii de monoclorbenzen sînt de 3,9 ori mai grei decît aerul, concentrația maximă admisibilă este 0,35 mg/l aer.

CONCLUZIE

Otrăvirile cu monoclorbenzen sînt foarte rare și sînt accidentale.

Prin antrenare cu vapori de apă, monoclorbenzenul poate fi ușor și cantitativ izolat din materialul biologic, iar după nitrare (H_2SO_4+HNO_3), dinitroderivatul rezultat dizolvat în acetonă în prezența de potasă alcoolică se colorează în albastru și poate fi dozat colorimetric.

În mod normal distilatele organelor proaspete sau putrefiate nu conțin substanțe care pot interfera reacția — organele bogate în lipide fixînd cantități mai mari de monoclorbenzen decît de benzen.

În ordine descrescîndă, cantitățile cele mai mari se găsesc în creier, ficat și plămîn.

Monoclorbenzenul rezistă bine la acțiunea putrefacției și după 45 de zile, menținînd organele la +4°, am mai regăsit cantități apreciabile de toxic.

BIBLIOGRAFIE

BROWNING E. — Toxicity of Industrial organic solvents, Edit. Her Majesty's Stationery office, Londra, 1953.

FLURY F., ZERNIK F. — Schädliche gaze, Edit. Springer, Berlin, 1931.

HAMILTON A. — Industrial Toxicology, Edit. Harper, N-York, 1934.

HUNTER D. — Industrial Toxicology, Edit. Claredon Press, Oxford, 1944.

IOANID N., BORȘ G., ZVÎNCĂ EL. — *Igiena*, 1961 nr. 4, p. 319.

LEWIN L. — Gifte und Vergiftungen, ed. V, Edit. Hang., Ulm, 1962.

MÖHR L. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1902, nr. 28, p. 73.

REICH H. — *Samm. Vergiftungsfäl.*, 1934, nr. 5, p. 193.

SMITH J., SPENCER B., WILLIAMS R. — *Biochem. J.* 1950, vol. 47, nr. 284.

SPENCER B., WILLIAMS R. — *Biochem. J.*, 1950, vol. 47, p. 279.

WYBERT E. — *Schweiz. med. wschr.*, 1934, nr. 15, p. 561.

Articol intrat în redacție la 31.XII.1965.

Indicele de clasificare : 615.778.53—099

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Asupra toleranței locale a unor vehicule și solvenți folosiți pentru condiționarea soluțiilor injectabile

L. Chiosa, S. Dumitrescu, Gh. Vrejoiu

Lucrare efectuată la I.C.S.M.C.F.

Apariția continuă de substanțe noi face ca problema condiționării medicamentelor să fie permanent actuală.

În directă legătură cu formula de condiționare este, între altele, și modul în care un medicament este tolerat la locul de administrare. În cele ce urmează ne vom ocupa de influența asupra reacțiilor locale a unor vehicule și solvenți folosiți la prepararea soluțiilor injectabile.

Materialul studiat a cuprins o serie de soluții injectabile uleioase (în majoritatea cazurilor preparate hormonale) și un număr de substanțe utilizate în ultima vreme în vederea înlocuirii fie a vechilor solvenți, fie a solvenților și a vehiculului uleios în același timp.

Literatura privitoare la toleranța locală a medicamentelor este foarte redusă, atît în ceea ce privește comportarea substanțelor active și a adjuvanților cît și în ceea ce privește metodologia.

Într-unul din studiile experimentale mai noi (6), apărute în acest domeniu, sînt cercetate macroscopic și histologic reacțiile determinate de 12 uleiuri vegetale diferite, arătîndu-se că toate provoacă reacții din partea țesutului muscular și că nu sînt deosebiri importante în aspectul histologic a granuloamelor ce se formează.

Datele publicate de Deanesly și Parkes, Brown și colab., Story, Emery și colab., demonstrează și ele, clinic sau experimental, resorbția incompletă și tendința la închistare a soluțiilor injectabile uleioase (2, 7, 8, 19). În ce privește uleiurile minerale, grăsimile animale și acizii grași, datele din literatură descriu leziunile locale importante provocate de aceste substanțe, leziuni care împiedică utilizarea lor în condiționarea medicamentelor (14, 15, 20, 21, 22).

În cazul substanțelor medicamentoase care nu se dizolvă direct în ulei, se folosesc solvenți ce se adaugă vehiculului uleios sau permit renunțarea completă la utilizarea uleiului. Date asupra acțiunii locale a acestor solvenți se găsesc în U.S. Dispensatory, British Pharmaceutical Codex, Cazzani, Vrejoiu și colab. (13, 1, 3, 23) pentru alcoolul benzilic ; Polovrăgeanu, Ciocănelea și Mihăilescu (16), pentru benzoatul de etil ; Mima și colab. (12), privitor la surfactanții neionici derivați de polioxietilen ; Sanderson relativ la glicerol formal (17) ; Spiegel și Noseworthy despre solvenții neapoși (18).

În ceea ce privește metoda de cercetare, majoritatea autorilor au folosit examinarea microscopică și macroscopică a țesuturilor din zona

injectată. Pentru o mai bună reperare a zonei injectate, unii autori, au propus suspendarea de particule de carbon în soluţia studiată (24), dar în acest mod se introduce un corp străin suplimentar, care singur poate da reacţii interferînd cu efectele urmărite.

În alte lucrări s-a urmărit reacţia provocată de instilarea în sacul conjunctival la iepure, sau de aplicarea pe tegumente a substanţei cercetate. Aprecierile privind intensitatea leziunilor sînt calitative sau semicantitative. O tentativă de exprimare mai exactă din punct de vedere cantitativ este cea a lui Weifenbach şi Gebhard, în care se foloseşte o scară cu 8 trepte pentru exprimarea intensităţii leziunilor observate la microscop (24).

În prezenta lucrare s-a utilizat o metodă originală, în care leziunile produse sînt observate direct şi pot fi urmărite continuu, iar rezultatele obţinute pot fi exprimate cantitativ în raport cu un standard (4). Datele obţinute au fost completate cu examenele histologice şi examene ale modificărilor locale de permeabilitate vasculară.

MATERIAL ŞI METODĂ

Produsele studiate :

1. Soluţii injectabile uleioase cu adaos de alcool benzilic în proporţie de 5—20 % [1].
2. Soluţii injectabile uleioase cu adaos de benzoat de etil 10—50 % [2].
3. Soluţii injectabile uleioase cu adaos de benzoat de benzil 20—50 % [3].
4. Soluţii injectabile uleioase cu adaos de benzoat de etil 8 % + alcool benzilic 2 % şi cu adaos de benzoat de etil 18 % + alcool benzilic 2 % [4].
5. Soluţii injectabile uleioase (fără adaos de alt solvent).
6. Uleiuri vegetale folosite ca vehicul pentru condiţionarea soluţiilor injectabile studiate (Ol. helianthi, *Ol. arachis, Ol. olivarum).*
7. Soluţii injectabile vehiculate în oleat de etil [5].
8. Soluţii injectabile vehiculate în propilenglicol [6].
9. Soluţii injectabile vehiculate în polietilen glicol 200 [7].
10. Polietilen glicol 200 ca atare şi sub formă de soluţii 20, 30 şi 50 % în apă distilată şi soluţie 50 % în *Ol. helianthi.*
11. 1:2-Propilenglicol [8] şi 1:3-Propilenglicol [9] ca atare şi sub formă de soluţii 20, 30, şi 50 % în apă distilată şi soluţie 50 % în *Ol. helianthi.*
12. Glicerin formal [10] ca atare, ca soluţie 50 % în apă distilată şi ca soluţie 50% în *Ol. helianthi.*
13. Soluţii de *Tween*[11] 20, 40 şi 80 în apă distilată, în concentraţii de 5 şi 20 %.

METODELE FOLOSITE

A. Pentru a pune în evidenţă modul în care substanţele cercetate sînt tolerate de ţesuturi, s-a folosit o metodă descrisă anterior (4), rezultatele obţinute fiind satisfăcătoare în studiul toleranţei locale a unor suspensii şi soluţii injectabile. Această metodă este bazată pe observarea (prin transiluminare) şi măsurarea reacţiilor şi leziunilor provocate de injectarea subcutanată a produsului de cercetat (congestie, necroză, reacţii reparatoare).

Injectarea se face la iepure pe faţa posterioară (externă) a pavilionului urechii.

La urechea opusă, în puncte simetrice se injectează un produs utilizat ca etalon sau orice alt produs faţă de care se urmăreşte stabilirea unei comparaţii. Semnificaţia diferenţelor este calculată cu ajutorul testului „t" al lui Student.

---

[1] ADC, Testosteron, Dismenon, Luteston, Ginosedol, Ginosedol B, Vitamina D_2.
[2], [3], [4], [6], [7] soluţii preparate în scop experimental în Secţia galenică a I.C.C.F.
[5] Oestradiol, Retard, Theramex.

Volumul injectat într-un punct a fost de 0,10 sau 0,20 ml.

B. În alte experiențe injectarea produselor cercetate s-a făcut subcutanat sau intradermic, în regiunea abdominală, la șobolani, cobai și iepuri. Produsul cercetat a fost injectat în partea stîngă, iar în dreapta, în puncte simetrice, s-a administrat produsul martor (*Ol.helianthi* neutralizat).

C. Pentru cercetarea permeabilității capilare, s-a folosit tehnica Menkin. Substanțele cercetate au fost injectate subcutanat în regiunea abdominală, la șobolani de ambele sexe, în greutate de 140—160 g. Volumul injectat: 0,10—0,20 ml. După 1—4 ore, s-a administrat intravenos o soluție 1% de albastru Evans, 0,5 ml/kg. Sacrificarea animalelor la 1—1½ ore după injectarea colorantului.

D. Observațiile macroscopice au fost completate cu examene microscopice. Piesele au fost fixate în formol, secțiuni la gheață și parafină. S-a studiat aspectul microscopic al leziunilor provocate la urechea de iepure la 18 ore, 3 zile, 2 luni și 3 luni după injectare, și aspectul leziunilor provocate prin injectarea în musculatura membrului posterior, la șobolan, a acelorași soluții.

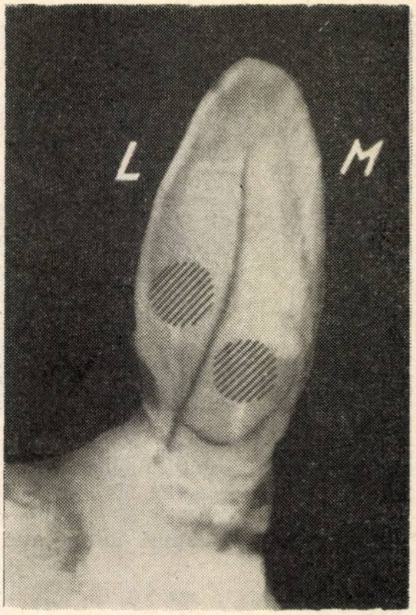


Fig. 1. — Suprafața posterioară (externă) a pavilionului urechii. *M* — marginea medială; *L* — marginea laterală; ***hașurat*** — zonele folosite de obicei pentru injectare.

REZULTATE

1. Soluțiile injectabile uleioase condiționate cu alcool benzilic.

A. Injectate subcutanat la urechea de iepure, aceste soluții au provocat necroze a căror mărime a fost proporțională au concentrația alcoolului benzilic.

Soluțiile, conținînd alcool benzilic 5%, provoacă reacții inflamatoare și, la o parte din animale, necroze. După 10 zile apar la locul injecției indurații care trădează o reacție proliferativă din partea țesutului conjunctiv. Reacția inflamatoare durează aproximativ 21 de zile.

La soluțiile cu 10% alcool benzilic, necrozele se observă din ziua următoare injectării. La transiluminare apar ca zone albe sau galbene înconjurate de o reacție congestivă moderată.

Concentrațiile de alcool benzilic 20% provoacă necroze mai întinse. A doua zi după administrare, leziunile au aspect în cocardă, cu centrul brun, înconjurat de o zonă galbenă, la rîndul ei circumscrisă de o zonă de reacție congestivă. În zilele următoare reacția congestivă se accentuează iar suprafața necrozei se acoperă cu o crustă brună.

Procesul de vindecare durează mai mult de o lună, iar pe locul necrozei rămîne o cicatrice fibroasă.

Soluțiile conținînd 50 la sută alcool benzilic necrozează pielea din regiunea injectată, cartilajul și tegumentele de pe partea opusă cartilajului. După eliminarea sfacelului, la animalele care supraviețuiesc, urechea rămîne perforată.

Toate aceste leziuni pot fi integral reproduse cu alcool benzilic dizolvat în *Ol. helianthi*, *Ol. arachis*, sau *Ol. olivarum*.

Prezența în amestec a fenolului în concentrație de 0,5%, nu influențează comportarea locală.

---

[8] 1.2. Propylene Glycol pour analyse, Union Chimique Belge.
[9] Propane-1 : 3-Diol, purified, British Drug.Houses.
[10] Glicerin formal Stickstoffwerke, Linz.
[11] Tween 20, 40 și 80, Atlas Powder Comp., S.U.A.

Natura sau cantitatea hormonilor sau vitaminei conţinute (propionat de Testosteron 10 sau 25 mg/ml, singur sau asociat cu hexestrol sau progesteron, estradiol sau benzoat de estradiol 1—5 mg/ml, vitamina D_2 400 000—600 000 u.i./ml). nu modifică nici ele reacţiile descrise.

Pentru a studia acţiunea alcoolului benzilic la concentraţii mai mici decît cele întîlnite în produsele menţionate mai sus, s-au preparat soluţii conţinînd

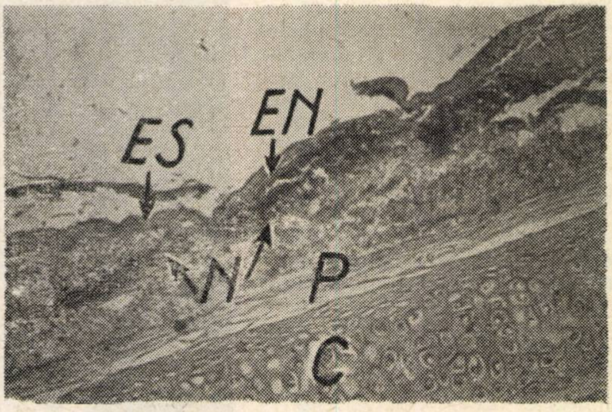


Fig. 2. — Aspect la 72 de ore după injectarea unei soluţii uleioase de testosteron conţinînd 20% alcool benzilic. *E.S.* — epiteliu sănătos ; *E.N.* — epiteliu necrozat ; *N* — zone de necroză infiltrate cu leucocite (cîmpuri întunecate) ; *P* — Pericondrul ; *C* — cartilajul.

2,5% alcool benzilic în ulei de floarea soarelui neutralizat. Aceste soluţii nu mai provoacă necroze ; în rest leziunile sînt de acelaşi tip, dar mai puţin intense ca la soluţiile cu alcool benzilic 5%.

B. Aşa cum s-a observat şi în alte lucrări (5), injectarea subcutanată în regiunea abdominală la iepuri, şobolani sau cobai, este o metodă, mult mai puţin sensibilă şi deci neadecvată pentru studiul acţiunii locale a soluţiilor injectabile.

Soluţiile cu alcool benzilic 10 şi 20% nu au provocat leziuni la iepuri. La cobai, la 5 zile după administrare apar infiltraţii în punctele injectate atît la probă, cît şi la martor. La şobolani, infiltraţiile au apărut din a patra zi.

La injectarea intradermică, diferenţele între produsul cercetat şi martor au fost evidente.

Soluţiile cu alcool benzilic 10 şi 20 la sută provoacă necroze care se observă la 48 de ore după injectare. În partea injectată cu produsul martor, se observă induraţii care apar după 4—7 zile de la injectare.

C. Cu ajutorul tehnicii Menkin se demonstrează că, produsele care conţin 10% alcool benzilic provoacă o creştere a permeabilităţii capilare, edem şi congestii. Uneori, centrul zonei injectate rămîne necolorat, ceea ce arată că a avut loc o trombozare a vaselor. Tromboza se observă aproape întotdeauna la concentraţii de 20% alcool benzilic.

Cu soluţii conţinînd 2,5 şi 5% alcool benzilic în *Ol. helianthi*, s-a constatat că tulburarea de permeabilitate poate fi pusă în evidenţă 5 minute după injectare, apoi intensitatea ei creşte, la 3—4 ore putîndu-se pune uneori în evidenţă trombozarea vaselor din centrul zonei injectate. După 6 ore permeabilitatea începe să revină către normal, iar la 24 de ore, injectarea albastrului Evans nu mai indică modificări ale permeabilităţii capilare.

D. Examenele microscopice arată la urechea de iepure prezenţa picăturilor de grăsime, necroze intense, hemoragii, vase trombozate. La periferia regiunii, reacţie tisulară, cu congestie, edem, aflux leucocitar, ţesut de granulaţie.

La soluţiile cu 20% alcool benzilic, necroza cuprinde toată zona în care a difuzat uleiul, interesează şi epiteliul de suprafaţă, uneori şi mici zone de cartilagiu.

În piesele prelevate la 2 și 3 luni după injectare, se observă numeroși microchiști uleioși, înconjurați de un țesut de granulație bogat în lipofage.

Leziunile care se observă după injectarea intramusculară la șobolan sînt de același tip.

2. Soluțiile injectabile uleioase în care solventul folosit este benzoatul de etil, benzoatul de benzil sau benzoatul de etil cu un adaos de alcool benzilic 2%

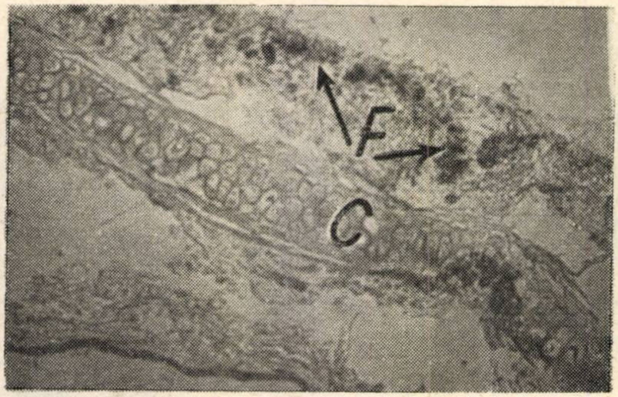


Fig. 3. — Aspect la 60 de zile după injectarea unei probe de *Ol. helianthi* relativ bine tolerată. În țesutul subcutanat zone de condensări fibroase *(F)* cu discret infiltrat inflamator cronic. *C* — cartilajul.

sînt mult mai bine suportate de țesuturi și nu provoacă necroze. Reacțiile locale sînt similare celor provocate de vehicul *(Ol. helianthi)*.

Benzoatul de etil și benzoatul de benzil administrați în soluții uleioase mai au și avantajul de a fi de 4—5 ori mai puțin toxici decît alcoolul benzilic.

3. Soluțiile injectabile uleioase la care substanța activă este direct solubilă în vehicul (Progesteron, Diundecilat de estradiol, Hexestrol), provoacă reacții identice celor provocate de vehiculul uleios.

4. Uleiurile vegetale utilizate la condiționarea produselor studiate, au provocat, din punct de vedere histologic, leziuni de tipul celor descrise în literatură (2, 6, 7, 8, 19). În funcție de calitatea lor, uleiurile provoacă o reacție mai mult sau mai puțin intensă. Cu cît calitatea uleiului este mai bună, cantitatea care rămîne închistată este mai redusă și dimensiunea chisturilor este mai mică.

Pe urechea de iepure, la 24 de ore de la injectare, se observă în general o congestie moderată, care nu depășește în suprafață zona infiltrată în momentul injectării. Intensitatea congestiei variază în funcție de reactivitatea animalelor și dispare după 5—20 de zile. Urmează o perioadă de aparentă vindecare, iar la aproximativ 2 luni de la administrare, apar unul sau mai mulți noduli în zona injectată.

Ol. helianthi, conform F.R. VII, este un produs lipsit de uniformitate care uneori se comportă ca mai sus, dar alteori provoacă apariția de chisturi numeroase și bine vizibile macroscopic, precum și de depozite pigmentare la numai două săptămîni după administrare.

Animalele urmărite 4 luni de zile continuă să prezinte o infiltrație a regiunii și depozite pigmentare pe o suprafață mult mai întinsă decît cea infiltrată de ulei în momentul administrării.

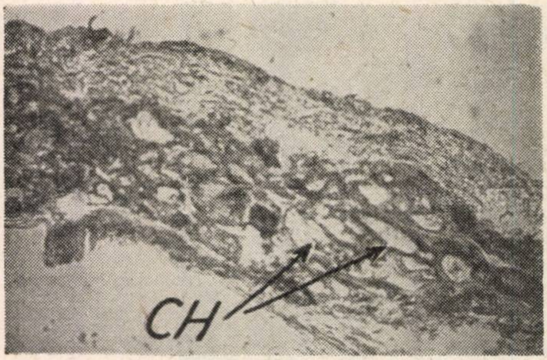
Ol.helianthi, conform F.R.VII, provoacă și o creștere de permeabilitate, care se pune ușor în evidență dacă se lasă un interval de 4 ore între administrarea uleiului și cea a albastrului Evans.

5. Soluțiile injectabile vehiculate în oleat de etil au fost foarte bine tolerate local. Nu s-au observat reacții tardive, iar reacțiile imediate au fost de foarte scurtă durată și de o intensitate minimă.

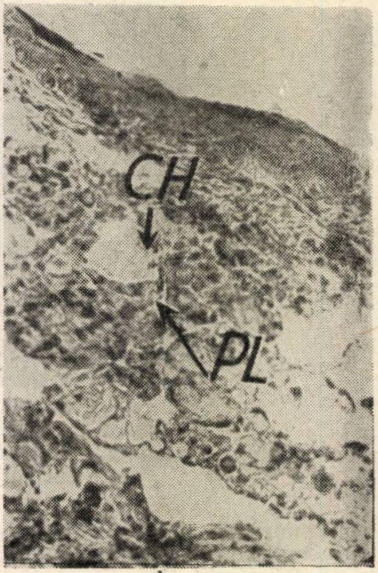
6. Polietilen glicolul 200 ca atare, provoacă necroze în primele minute după injectare pe toată suprafața pe care difuzează lichidul. La suprafața zonelor

necrozate, după 6 zile se formează cruste, care se elimină după aproximativ 3 săptămîni. Pe locul leziunilor rămîn cicatrice albe scleroase.

Polietilen glicolul 200, soluție 20%, în apă distilată, produce imediat după injectare reacții congestive, care diminuă progresiv dispărînd după 3—4 zile. În centrul zonei injectate rămîn mici zone infiltrate care se resorb în aproximativ două săptămîni. La locul injectării nu rămîn urme vizibile macroscopic.



a



b

Fig. 4. — *a* — Aspect la 60 de zile după injectarea unei probe de *Ol. helianthi* prost tolerată. *CH* — chisturi de retenție mărginiți de celule gigante, situați în țesutul subcutanat.

b — Detaliu din același preparat. Se observă plasmodii multinucleate *(PL)*, limitînd chisturi de retenție *(CH)*.

La soluția 30% leziunile sînt ceva mai intense, fiind de același tip și evoluînd către *restitutio ad integrum*.

La soluția 50% reacțiile congestive sînt și mai puternice ; mici necroze apar după 48 de ore.

Soluțiile 50% în *Ol.helianthi*, provoacă leziuni mai intense decît cele cu aceeași concentrație în apă distilată.

7. Propilen glicolul provoacă leziuni foarte asemănătoare ca aspect și evoluție cu cele provocate de polietilen glicol 200. Ele sînt ceva mai intense în cazul substanței ca atare, sînt similare în ce privește congestia la soluțiile de 20 și 30%, observîndu-se mai rar formarea de infiltrații în centrul zonei injectate.

Soluția de 50% în apă distilată provoacă leziuni ceva mai importante, iar soluția în *Ol.helianthi* leziuni ceva mai reduse decît soluțiile corespunzătoare de Polietilen glicol 200.

Nu s-au observat deosebiri între comportarea 1:2 și 1:3 Propilen glicolului.

8. În toate variantele încercate glicerin formalul a fost găsit mai iritant decît Propilen glicolul și polietilen glicolul.

Injectat subcutanat la șobolan de 300 g în doză de 1 g/kg, a produs necroze în cîteva minute la locul de administrare, necroze care sînt vizibile la suprafața tegumentelor. Pe zona necrozată se formează cruste în interval de 24—48 de ore.

Injectate intramuscular la șobolan, polietilen glicolul 200, propilen glicolul și glicerin formalul, au determinat leziuni inflamatoare și necrotice similare cu cele observate la urechea de iepure.

9. La Tween 20, soluția 20%, a provocat totdeauna necroze, iar soluția 5% numai la o parte din animale. Tween 40, a fost mai bine tolerat, iar Tween 80 — chiar soluția 20%, a fost foarte bine tolerată local, provocînd doar o slabă reacție congestivă care a dispărut în 2—4 zile de la injectare.

DISCUTII

Interpretarea datelor din literatură privitor la reacţiile locale provocate de uleiurile vegetale şi de soluţiile uleioase injectabile, este mult îngreuiată de faptul că autorii se mulţumesc în general să menţioneze doar planta care este folosită ca sursă pentru uleiul respectiv, fără să precizeze alte date asupra calităţii uleiurilor folosite.

În cazul cîtorva din uleiurile mai frecvent întrebuinţate (de ex. : *Ol. olivarum, Ol. arachis, Ol. sesami, Ol. helianthi)* şi care sînt menţionate în farmacopei, situaţia nu este cu mult mai bună, datele multor farmacopei fiind destul de sumare şi definind incomplet produsul.

Astfel se explică şi rezultatele foarte variate obţinute în experimentările făcute cu ulei de floarea soarelui conform F.R. VII.

Concluzia care rezultă totuşi din datele privitoare la toleranţa locală a uleiurilor vegetale, este că ele se resorb incomplet. O cantitate mai mare sau mai mică, în funcţie de calitatea uleiului şi de reactivitatea individuală a subiectului injectat, rămîne totdeauna închistată la locul injectării şi pe o zonă învecinată de întindere variabilă, în care a difuzat uleiul.

Din aceste motive, utilizarea uleiurilor vegetale a început de mult să fie părăsită în favoarea unor substanţe ce sînt mai bine resorbite.

Un alt dezavantaj al uleiurilor vegetale constă în faptul că ele sînt un solvent mediocru şi că pentru o serie de medicamente de utilizare curentă (de ex. : Testosteronul, Estradiolul, vitamina D_2), trebuie adăugat vehiculului uleios un solvent.

Solventul poate fi el însuşi sursa unor importante deficienţe pentru produsul respectiv. Astfel, am văzut că este cazul soluţiilor injectabile uleioase care conţin procente importante de alcool benzilic.

La produsele cercetate de noi, cantitatea cea mai redusă de alcool benzilic era de 5%, iar cea mai ridicată de 50%. Necrozele, cum s-a văzut, sînt vizibile cu tehnica urechii de iepure, începînd de la concentraţia de 5%, iar cu tehnica Menkin se pot pune în evidenţă fenomene de trombozare a vaselor la soluţii cu 2,5% alcool benzilic. În literatură nu am găsit date care să menţioneze utilizarea alcoolului benzilic în soluţii injectabile decît în concentraţii de maximum 5% (9).

Importanţa leziunilor provocate de aceste soluţii, nu este întotdeauna în întregime sesizată de clinician din două motive :

— alcoolul benzilic are acţiune anestezică locală, astfel că leziunile necrotice pe care le produce, chiar dacă sînt întinse, nu sînt precedate de o fază dureroasă ;

— soluţiile în cauză se administrează profund intramuscular, încît nici leziunile nici sechelele lor nu pot fi observate, aşa cum se întîmplă în cazul utilizării unei tehnici experimentale.

Ceea ce se poate sesiza în general în clinică, atît după soluţiile uleioase conţinînd alcool benzilic ca şi după cele care nu conţin, sînt reacţii inflamatoare la locul de injectare, induraţii, noduli deseori dureroşi la palpare şi care persistă vreme îndelungată.

Fenomenele se datoresc reacţiilor inflamatoare provocate de ulei, reacţiilor inflamatoare de la periferia zonei de necroză determinată de alcoolul benzilic, reacţiilor de închistare şi sclerozărilor.

Diversele accidente provocate prin lezarea vaselor sau a nervilor de către asemenea soluţii, au fost discutate mai recent de către Hochstetter (10, 11).

Folosirea actuală pe scară largă a soluţiilor injectabile, face ca leziunile discutate să reprezinte un procent important în lista, şi aşa foarte încărcată, a leziunilor iatrogene.

Datorită tuturor acestor dezavantaje, utilizarea soluţiilor uleioase cu adaos de alcool benzilic nu mai poate fi astăzi justificată.

O alternativă ceva mai bună este utilizarea ca solvent a benzoatului de etil sau a benzoatului de benzil. Primul a fost recomandat ca înlocuitor al alcoolului benzilic în soluţiile injectabile uleioase încă din 1957 de către Polovrăgeanu şi colab. (16), al doilea, este de asemenea recomandat în literatură, pînă la concentraţii de 50% (18), aşa cum l-am utilizat şi noi în experienţele noastre.

Aceste soluţii nu provoacă necroze, reacţiile inflamatoare sînt moderate, dar rămîn dezavantajele datorită prezenţei uleiului vegetal. Un alt dezavantaj este mirosul puternic şi persistent.

Dintre produsele discutate în această lucrare, toleranţa locală cea mai bună a prezentat-o un preparat hormonal vehiculat în oleat de etil. Acest solvent, este azi larg folosit în condiţionarea preparatelor hormonale (propionat sau fenil propionat de testosteron, estradiol, progesteron), fiind încă de mult indicat în acest scop de o serie de farmacopee ca: Pharm. Internaţională, Pharm. Brit. etc.

Oleatul de etil este mai rapid absorbit de ţesuturi decît uleiurile (18).

Utilizarea Propilen glicolului şi a polietilen glicolului 200, în concentraţie mare, nu ne apare recomandabilă din cauza acţiunii necrozante a acestor solvenţi, acţiune care se observă şi la soluţiile diluate 50% cu apă sau ulei.

Soluţiile apoase de 20 şi 30% sînt însă bine tolerate. Acelaşi lucru putem spune şi despre glicerin formal, care este ceva mai iritant decît cele două substanţe precedente.

Nu am putut confirma datele lui Sanderson (17) privitor la buna toleranţă locală a glicerin formalului, nici cu tehnica utilizată de noi, nici cu cea folosită de el în lucrarea respectivă. O explicaţie posibilă este utilizarea de către noi a unui glicerin formal de altă provenienţă.

În ce priveşte toleranţa locală de Tween 20 în apă distilată, rezultatele noastre au fost similare celor publicate de Mima şi colab. (12).

Lucrînd cu o altă tehnică (injecţii intramusculare la iepuri), ei au obţinut leziuni cu Tween 20 în soluţii 5%.

Alături de oleatul de etil, soluţiile de Tween 80 apar ca una din posibilităţile cele mai interesante pentru condiţionarea în vederea injectării a unor medicamente insolubile în apă.

Metoda de studiu a toleranţei locale pe urechea de iepure s-a dovedit practică, atît datorită simplităţii ei şi economiei de timp şi mijloace, pe

care o realizează în raport cu metoda histologică, cît și datorită posibilităților de evaluare cantitativă și de urmărire continuă a evoluției leziunilor, pe care le oferă.

Și în această lucrare s-a verificat concordanța ce există (4) între concluziile obținute cu metoda urechii de iepure și metoda histologică. De asemenea a fost confirmată și similitudinea rezultatelor ce se obțin în această problemă la injectarea subcutanat în regiunea urechii, cu a celor obținute la injectarea intramusculară.

CONCLUZII

1. Utilizarea uleiurilor vegetale în condiționarea soluțiilor injectabile, prezintă o serie de dezavantaje și nu mai poate fi considerată acceptabilă decît în cazul reducerii la minimum a acestor dezavantaje, prin folosirea unor uleiuri de foarte bună calitate.

2. Condițiile stipulate de o serie de farmacopei privitor la uleiurile destinate soluțiilor injectabile, sînt insuficiente pentru a asigura o calitate satisfăcătoare acestor produse. Este necesară o completare a respectivelor monografii, astfel ca ele să impună utilizarea unor produse la nivelul exigențelor actuale.

3. Cu metoda urechii de iepure se pot deosebi uleiurile care sînt mai bine tolerate local de cele care nu sînt. Ea ar putea fi utilă în studiile pentru stabilirea limitelor admisibile a diverșilor parametri ce definesc calitatea uleiurilor injectabile.

4. Alcoolul benzilic în soluțiile uleioase provoacă leziuni care încep să fie observate încă de la concentrația de 2,5%. Utilizarea sa în unele preparate în concentrații care ating pînă la 50% este periculoasă datorită întinderii necrozelor produse și nu este cu nimic justificată.

5. Soluțiile uleioase de benzoat de etil și benzoat de benzil, mergînd pînă la concentrații de 50%, sînt relativ bine suportate de țesuturi, păstrînd însă dezavantajele legate de prezența uleiurilor vegetale.

6. Propilen glicolul, polietilen glicolul 200 și glicerin formalul provoacă reacții inflamatoare și necroze dacă sînt administrate ca atare, sau în soluții 50% în apă sau ulei, dar sînt bine tolerate în concentrații mai mici.

7. Oleatul de etil este foarte bine tolerat, fiind în același timp superior uleiurilor vegetale.

8. Soluțiile de Tween 80, mergînd pînă la concentrații de 20%, în apă distilată, sînt bine tolerate local.

9. Metoda urechii de iepure s-a dovedit o metodă cantitativă rapidă, precisă, capabilă să dea rezultate reproductibile, confirmate sub aspect calitativ de examenele histologice. În problema studiată ea poate stabili iritația locală, necrozele, reacțiile de închistare și de sclerozare determinate de un produs.

Ea s-a dovedit foarte utilă în cursul cercetărilor urmărind realizarea unor noi formule de condiționare.

BIBLIOGRAFIE

1. *** British Pharmaceutical Codex, 1959.
2. BROWN WILLIS E., WILDER VIOLET M., SCHWARTZ PAULINE — *J. Lab. Clin. Med.*, 1944, nr. 29, p. 259.
3. CAZZANI V. — *Ipodermoterapia*, ed II., Edit. Ind. Grafiche Ital. Stucchi-Milano, 1939.
4. CHIOSA L., DUMITRESCU S. — *Farmacia*, 1963, vol. 11, p. 663.
5. CHIOSA L., DUMITRESCU S. — Cercetări asupra toleranței locale a sulfatului de streptomicină (sub tipar).
6. CURRI, SERGIO B. — *Beitr. Path. Anat.*, 1953, nr. 113, p. 199.
7. DEANESLY RUTH, PARKES A. S. — *J. Physiol.*, 1933, vol. 78, p. 155.
8. EMERY F. E., MATTEWS C. S., SCHWABE EDWARD L. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1942, nr. 27, p. 622.
9. GERSHENFELD L. — *Amer. J. Pharm.*, 1952, vol. 124, p. 399.
10. HOCHSTETTER A. — *Schw. Med. Wschr.*, 1955, vol. 85, p. 1 138.
11. HOCHSTETTER A. — *Schw. Med. Wschr.*, 1956, vol. 86, p. 69.
12. MIMA HIROYUKI, TAKATSUKO YOSHIKI și colab. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1962, vol. 82, p. 117.
13. OSAL A., FARRER G. E. și colab. — The Dispensatory of the United States of America, ed. 25, Edit. J. B. Lippincott, Comp. Philadelphia, 1960.
14. PAGE, IRVINE H. — *Fed. Proc.*, 1959, nr. 18, Suppl. 3, part. II, p. 47.
15. PAGET G. E., SCOTT H. McG. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, nr. 12, p. 427.
16. POLOVRĂGEANU I., CIOCĂNELEA V., MIHĂILESCU M. — *Farmacia*, 1957, nr. 2, p. 11.
17. SANDERSON D. M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, nr. 11, p. 150.
18. SPIEGEL A J., NOSEWORTHY M. M. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, nr. 52, p. 917.
19. STORY PETER — *Brit. Med. J.*, 1950, vol. I, p. 1 467.
20. SYMMERS ST. C. — *Brit. Med. J.*, 1955, nr. 4 955, p. 1 536.
21. URSU AL., TEODORESCU E. R., VREJOIU GH. — *Anal. Inst. V. Babeș*, 1941, seria II, p. 17.
22. VREJOIU GH. — Teză doctorat, Fac. Med. București, nr. 5 214, 1941.
23. VREJOIU GH., GEORGESCU C. M., FLORESCU VAȚICA — A III-a sesiune de Comunicări științifice a I.C.C.F., București, 1963.
24. WALTON J. N., ADAMS R. D. — *J. Pat. Bact.*, 1956, vol. 72, p. 273.
25. WEINFENBACH H., GEBHARD J. — *Acta Biol. Med. Germ.*, 1960, nr. 5, p. 60.

Articol intrat în redacție la 3.VI.1965.

Indicele de clasificare : 615.417.2—033

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Soluţie apoasă stabilă de clorhidrat de izoproterenol

Ludmila Dorin, O. Leoveanu, V. Pilea

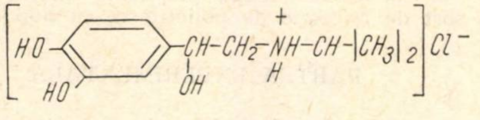
Lucrare efectuată în Institutul de cercetări chimico-farmaceutice

Clorhidratul de izoproterenol sau izopropilarterenolul este o substanţă care face parte din grupa aminelor simpatomimetice cu o intensă acţiune bronhodilatatoare, pusă în evidenţă de Konzett (4).

Din grupa aminelor simpatomimetice acesta este produsul cu cea mai intensă acţiune bronhodilatatoare şi vasodepresoare (2, 3), indicat în astma bronhială, deosebindu-se de adrenalină prin faptul că măreşte tonusul intestinal.

Din această grupă de amine, în afară de izoproterenol, mai fac parte şi epinefrina, epinina etc. Aceşti compuşi sînt cei mai activi, dar şi cei mai puţin stabili din grupa aminelor simpatomimetice.

Activitatea şi instabilitatea lor se atribuie în special nucleului catechol (3,4-dihidroxi). Clorhidratul de izoproterenol este clorhidratul de (3, 4-dihidroxifenil)-α-izopropil-amino-etanol (9, 10, 11).



Substanţa se prezintă sub forma unei pulberi cristaline, albă sau aproape albă, a cărei culoare se închide treptat, fără miros, cu gust amar. Soluţiile sale, care au un pH în jurul lui 5, devin roz pînă la roz-brun prin expunere la aer sau prin modificarea pH-ului spre alcalin.

Datorită prezenţei a două grupări hidroxilice pe nucleul benzenic, produsul este uşor oxidabil, mai ales în mediu alcalin ; produşii de oxidare n-au putut fi însă identificaţi totdeauna (6). Pe lîngă alte forme de administrare, clorhidratul de izoproterenol este indicat sub formă de aerosol în soluţie de 0,5%, care produce cele mai puţine fenomene secundare în tratamentul astmei bronhiale.

Cunoscînd instabilitatea soluţiilor de clorhidrat de izoproterenol, s-a studiat obţinerea unor soluţii stabile în timp, prin folosirea diverşilor stabilizanţi clasici.

Adaosul simplu de substanţe reducătoare (sulfit de sodiu, bisulfit de sodiu, acetonbisulfit de sodiu etc.) a contribuit la protejarea soluţiei, nedînd

însă rezultate satisfăcătoare în privința conservării în timp ; s-a constatat colorarea soluției într-o perioadă de timp relativ scurtă.

În general, reacția de oxidare a izoproterenolului este catalizată de prezența ionilor metalici. Această reacție poate fi împiedicată prin adaosul unor substanțe complexante de tipul uree, metiltiouree, E.D.T.A. etc. capabile să atragă ionii metalici, cu care, formînd compuşi de coordonare, protejează substanța activă (1). West şi Whittet (7, 8) au studiat influența metabisulfitului de sodiu şi a sării disodice a acidului E.D.T.A. asupra stabilității soluțiilor de clorhidrat de izoproterenol, ajungînd la concluzia că metabisulfitul de sodiu este un agent reducător eficace, pe cînd sarea disodică a acidului E.D.T.A. nu-şi justifică utilizarea.

Folosind asocierea de acetonbisulfit de sodiu 0,4% şi uree 0,15% în soluția de clorhidrat de izoproterenol, s-a obținut o stabilizare mult mai eficace.

Deoarece în literatura de specialitate nu se găsesc studii comparative asupra diverşilor recipienți pentru conservarea soluțiilor de clorhidrat de izoproterenol, am studiat stabilitatea acestor soluții în recipienți fabricați în țară, din diverse sorturi de sticlă.

S-au urmărit colorarea soluției şi valorile pH-ului ei, timp de 3 luni.

Sorturile de sticlă utilizate au fost următoarele :

I. *Flacon tip „adrenalină soluție"*, avînd următoarea formulă a sticlei : SIO_2 72,3%, Al_2O_3 1,16%, Fe_2O_3, 0,08%, CaO 9,27%, MgO 1,21%, Na_2O 16,02%, cu un pH alcalin.

II. *Flacon pentru produse antibiotice a 20 ml şi a 10 ml,* avînd următoarea formulă a sticlei : SiO_2 73,48%, AL_2O_3 0,79%, Fe_2O_3 0,09%, CaO 8,62%, MgO 0,28%, Na_2O 16,74%, sticlă tratată cu soluție de acid clorhidric (pentru stabilizarea ei), cu un pH cuprins între 6 şi 7,5.

III. *Flacon din sticlă boracică a 20 ml şi a 5 ml,* avînd următoarea formulă a sticlei : SiO_2 74,68%, Al_2O_3 3,83%, Fe_2O_3 0,22%, CaO 2,95%, MgO 1,23%, Na_2O 8,16%, B_2O_3 8,93%, cu un pH cuprins între 4,5 şi 6,5.

Soluția de clorhidrat de izoproterenol a fost repartizată în cinci feluri de recipiente din cele trei sorturi de sticlă, prevăzute cu dopuri de cauciuc şi de polistiren şi într-un sort de flacoane de polietilenă, cu dop de polistiren.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-a preparat o soluție de clorhidrat de izoproterenol după următoarea formulă :

Clorhidrat de izoproterenol	— 0,50 g
Acetonbisulfit de sodiu	— 0,40 g
Uree pură	— 0,15 g
Soluție tampon pentru pH 5 (F.R. VII)	
ad	100 ml

Apa proaspăt distilată se fierbe 15 minute şi se răceşte. Se prepară 100 ml soluție tampon pentru pH 5, conform FR. VII (soluție molară 0,2 fosfat disodic — 51,5 ml şi soluție molară 0,1 acid citric — 48,5 ml) ; se controlează potențiometric pH-ul soluției tampon care trebuie să fie cuprins între 4,8 şi 5,2. În 80 ml soluție tampon astfel preparată se dizolvă ureea şi acetonbisulfitul de sodiu. Se adaugă clorhidratul de izoproterenol şi se agită pînă la completa dizolvare. Se completează cu soluție tampon la 100 ml şi se filtrează. Soluția preparată a fost divizată astfel :

I. în flacoane tip „adrenalină" ; II. în flacoane pentru produse antibiotice de 20 ml cu dop de cauciuc şi capsulă ; III. în flacoane pentru produse antibiotice de 10 ml, cu dop de cauciuc şi capsulă ; IV. în flacoane de polietilenă cu dop de

Tabelul I

Influența aerului (oxigen) asupra soluției de clorhidrat de izoproterenol 0,5 % pH 4,7, incoloră, la temperatura de 15° ... 20°

Timpul – Zile / Condiții de păstrare		1	2	5	10	15	20	30	45	2 luni	75	3 luni
Flacon tip adrenalină, cu dop de bachelită	Ambalaj plin, închis	–	–	–	–+	–+	+	++	++	++	++	++
	Ambalaj plin, deschis	–	–+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
	Ambalaj 1/2 plin, închis	–	–	–+	+	+	++	++	++	++	++	++
Flacon pentru produse antibiotice de 20 ml, cu dop de cauciuc și capsulă	Ambalaj plin, închis	–	–	–	–+	–+	+	++	++	++	++	++
	„ plin, deschis	–	–+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
	„ 1/2 plin, închis	–	–	–	+	+	++	++	++	++	++	++
Flacon pentru produse antibiotice, de 10 ml, cu dop de cauciuc și capsulă	Ambalaj plin, închis	–	–	–	–+	–+	+	++	++	++	++	++
	Ambalaj plin, deschis	–	–+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
	Ambalaj 1/2 plin, închis	–	–	–+	+	+	++	++	++	++	++	++
Flacon de polietilenă, cu dop de polistiren	Ambalaj plin, închis	–	–	–+	+	++	++	++	++	++	++	++
	„ plin, deschis	–	–+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
	„ 1/2 plin, închis	–	–+	+	+	++	++	++	++	++	++	++
Flacon din sticlă boracică de 20 ml, cu dop de polistiren	Ambalaj plin, închis	–	–	–	–	–+	–+	+	++	++	++	++
	„ plin, deschis	–	–	–+	+	++	++	++	++	++	++	++
	„ 1/2 plin, închis	–	–	–+	+	++	++	++	++	++	++	++
Flacon din sticlă boracică de 5 ml cu dop de cauciuc prelucrat	Ambalaj plin, închis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	„ plin, deschis	–	–	–	–+	+	++	++	++	++	++	++
	„ 1/2 plin, închis	–	–	–	–	–+	–+	+	+	++	++	++

Conținut invariabil: – = incolor, pH 4,7.
–+ = roz, pH 5,6 – 5,9.
+ = brun-deschis, pH 6,2 – 6,5.
++ = brun, pH 7 – 7,5.

polistiren ; V. în flacoane de sticlă boracică de 20 ml cu dop de polistiren ; VI. în flacoane de sticlă boracică de 5 ml cu dop de cauciuc (prelucrat în condiții speciale).

Pentru toate aceste tipuri de ambalaje s-au respectat aceleași condiții și anume : o parte din flacoane au fost complet umplute și închise cu dop, o altă parte au fost umplute pe jumătate și închise cu dop, restul de flacoane au fost lăsate deschise.

S-a urmărit influența agenților externi — aer, lumină, temperatură — asupra stabilității în timp a soluției de clorhidrat de izoproterenol în cele 6 sorturi de recipiente.

1. *Influența aerului (oxigenului) asupra stabilității soluției de clorhidrat de izoproterenol la 15....20°.*

Soluția a fost incoloră, iar pH-ul inițial al soluției a fost de 4,7.

După cum se vede din tabelul I, în toate cazurile soluția din flacoanele deschise s-a colorat înaintea celei din flacoanele închise sau pe jumătate pline. În ceea ce privește calitatea sticlei, ***cea boracică a conferit produsului stabilitatea cea mare,*** după cum era de așteptat ; chiar și în flacoanele deschise colorația apare mai tîrziu (după 10 zile) decît la celelalte sorturi de sticlă (după 2 zile) ; pH-ul soluției a crescut o dată cu colorația soluției și în raport cu calitatea sticlei. Această creștere este prezentată tot în tabelul I. După cum se observă, stabilitatea maximă a fost obținută prin utilizarea sticlei boracice (ambalaj mic de 5 ml), cu dop de cauciuc și anume în flacoanele pline.

Influența luminii asupra stabilității soluției de clorhidrat

Timpul – Zile Condiții de păstrare		1 Int.	1 Lumină	2 Int.	2 Lumină	5 Int.	5 Lumină
Flacon tip adrenalină ; cu dop de bachelită	Plin, închis	—	—	—	—	—	—
	Plin, deschis	—	—	—+	—+	—+	+
	1/2 plin, închis	—	—	—	—	—	—+
Flacon pentru antibiotice a 20 ml, cu dop de cauciuc și capsulă	Plin, închis	—	—	—	—	—	—
	Plin, deschis	—	—	—	—+	—+	+
	1/2 plin, închis	—	—	—	—	—	—+
Flacon pentru antibiotice a 10 ml, cu dop de cauciuc și capsulă	Plin, închis	—	—	—	—	—	—
	Plin, deschis	—	—	—	—+	—+	+
	1/2 plin, închis	—	—	—	—	—	—+
Flacon de polietilenă, cu dop de polistiren	Plin, închis	—	—	—	—	—+	—+
	Plin, deschis	—	—	—	—+	—+	+
	1/2 plin, închis	—	—	—	—+	—+	+
Flacon de sticlă boracică a 20 ml, cu dop de polistiren	Plin, închis	—	—	—	—	—	—
	Plin, deschis	—	—	—	—	—+	—+
	1/2 plin, închis	—	—	—	—	—	—
Flacon de sticlă boracică a 5 ml, cu dop de cauciuc prelucrat	Plin, închis	—	—	—	—	—	—
	Plin, deschis	—	—	—	—	—	—
	1/2 plin, închis	—	—	—	—	—	—

Conținut invariabil: — = incolor, pH 4,7.
—+ = roz, pH 5,6–5,9.
+ = brun-deschis, pH 6,2–6,5.
++ = brun, pH 7–7,5.

2. *Influenţa luminii asupra stabilităţii soluţiei de clorhidrat de izoproterenol.*

Soluţia preparată a fost incoloră, avînd pH 4,7. Soluţia a fost repartizată în condiţii identice cu cele din prima experienţă, după care ambalajele au fost păstrate, o parte la lumina zilei, şi o parte la întuneric. Rezultatele sînt prezentate in tabelul II. După cum se observă, lumina influenţează nefavorabil stabilitatea produsului, potenţînd acţiunea oxidantă a aerului. În cazul ambalajelor închise şi pline nu se observă această influenţă. Ca şi în experienţa anterioară, pH-ul a crescut o dată cu coloraţia şi în raport cu calitatea sticlei.

3. *Influenţa temperaturii asupra stabilităţii soluţiei de clorhidrat de izoproterenol.*

Soluţia a fost repartizată în flacoane închise, din care o parte au fost pline, iar cealaltă parte pe jumătate plină. Aceste flacoane au fost încălzite timp de 1 oră la 50, 70 şi 100°. Rezultatele sînt prezentate în tabelul III. După cum se remarcă, stabilitatea maximă a fost obţinută de asemenea în flacoanele de sticlă boracică, pline. În acest caz, chiar o încălzire la 100° nu modifică coloraţia şi nici pH-ul iniţial al soluţiei.

pH-ul soluţiilor a variat astfel :

— la flacoanele pline, pH s-a modificat numai în funcţie de calitatea sticlei ;

— la cele pe jumătate pline, temperatura a potenţat acţiunea nefavorabilă a aerului din flacon.

Tabelul II

de izoproterenol 0,5 % pH 4,7, incoloră (la 15—20°)

10 Int. Lumină	15 Int. Lumină	20 Int. Lumină	30 Int. Lumină	45 Int. Lumină	2 luni Int. Lumină	75 Int. Lumină	3 luni Int. Lumină
−+ −+	−+−+	+ +	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ +	+ +	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ −+	−+ −+	−++	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ +	+ +	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ −+	−+ −+	−+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
+ +	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
− −	−+−+	−+ −+	−+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ +	+ ++	++ ++	++.++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
−+ −+	−+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −
−−+	−+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
− −+	− −+	−+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++

Tabelul III

Influenţa temperaturii asupra soluţiei de clorhidrat de izoproterenol 0,5 % pH 4,7 incoloră, timp de 1 oră

Ambalaje	Condiţii de păstrare	Temperatură		
		50°	70°	100°
Flacon tip adrenalină, cu dop de bachelită	Flacon plin, închis	— +	+	+ +
	Flacon 1/2 plin, închis	+	+ +	+ +
Flacon pentru produse antibiotice, de 20 ml cu dop de cauciuc şi capsulă	Flacon plin, închis	—	— +	+ +
	Flacon pe jumătate plin, închis	— +	+ +	+ +
Flacon pentru produse antibiotice, de 10 ml, cu dop de cauciuc şi capsulă	Flacon plin, închis	—	— +	+ +
	Flacon 1/2 plin, închis	— +	+ +	+ +
Flacon de polietilenă, cu dop de polistiren	Flacon plin, închis	+ +	+ +	+ +
	Flacon 1/2 plin, închis	+ +	+ +	+ +
Flacon de sticlă boracică, de 20 ml, cu dop de polistiren	Flacon plin, închis	—	—	— +
	Flacon 1/2 plin, închis	—	— +	+ +
Flacon de sticlă boracică de 5 ml, cu dop de cauciuc prelucrat	Flacon plin, închis	—	—	—
	Flacon 1/2 plin, închis	—	—	— +

Conţinut invariabil ; — = incolor, pH 4,7.
+ = brun-deschis, pH 6,2 – 6,5.
— + = roz, pH 5,6 – 5,9.
+ + = brun, pH 7 – 7,5.

CONCLUZII

În concluzie, calitatea sticlei alături de acţiunea oxidantă a aerului (oxigenului) sînt factori hotărîtori în ce priveşte stabilitatea soluţiilor de clorhidrat de izoproterenol. Lumina şi căldura nu au ele singure vreo acţiune dăunătoare. Ele însă amplifică acţiunea oxidantă a aerului sau a ionilor metalici, ca şi modificarea nefavorabilă a pH-ului atunci cînd aceşti agenţi au posibilitatea de a acţiona.

BIBLIOGRAFIE

1. CASADIO S. — Tecnologia Farmaceutica, Milano, 1960.
2. GRUBER A., MATTHEWS R. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1953, vol. 219, p. 1.
3. JACOBSEN S., GAD A. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, vol. 196, p. 34.
4. KONZETT J. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, vol. 197, p. 27.
5. LANDS I. şi colab. — *J. Pharmacol.*, 1947, vol. 90, p. 110.
6. NENIŢESCU C. D. — Tratat elementar de chimie organică, Bucureşti 1956.
7. WEST G. B., WHITTET T. D. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1960, vol. 12, p. 113 T.
8. WEST G. B., WHITTET T. D. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, vol. 14, p. 93 T.
9. *** — The Dispensatory of the United States of America, ed. 25, Philadelphia.
10. *** — Remington's practice of pharmacy, ediţia a 12-a, Easton, 1960.

Articol intrat în redacţie la 17.VI.1965.

Indicele de clasificare : 615.711.44

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

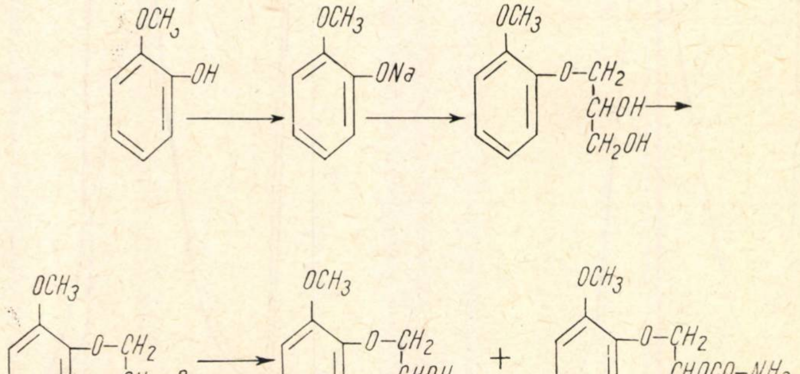
Studii analitice în procesul de sinteză al 1-carbamat-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanului

Sofia Arizan, Lia Wohl, Ruxandra Simionovici, M. Sterescu

Lucrare efectuată la Institutul de cercetări chimico-farmaceutice

1-carbamat-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanul (Metocarbamol, Robaxin) este folosit în terapeutică ca relaxant muscular, în hernie de disc, paralizii cerebrale.

Sinteza acestui produs s-a efectuat în cadrul Institutului de cercetări chimico-farmaceutice, pornindu-se de la guaiacol pe următoarea cale :



1,2-dihidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propan (D.M.P.)
dioxolona, 1,2 dihidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanului (D.D.M.P.)

1-carbamat-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propan (1.C.H.M.P.)

2-carbamat-1-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propan (2.C.H.M.P.)

Produşii care au comportat studii analitice mai ample au fost : D.M.P., D.D.M.P. şi 2.C.H.M.P.

Produsul intermediar D.M.P. numit şi miocaină s-a dovedit a fi un medicament cu acţiune antitusivă expectorantă şi relaxantă.

Miocaina brută folosită ca produs intermediar la sinteza 1.C.H.M.P. este impurificată în mod obişnuit, cu mici cantităţi de guaiacol şi monoclorhidrină, materiile prime din care se prepară miocaina.

Metodele chimice recomandate de literatură pentru dozarea grupărilor alcoolice, la atomii de carboni vicinali : metode de acetilare şi metoda prin oxidare cu periodat nu pot fi folosite la dozarea miocainei în prezenţa guaiacolului şi a monoclorhidrinei glicerinei.

Deoarece dozarea miocainei din produse brute era necesară la stabilirea condiţiilor de lucru şi a randamentului, a fost necesar să se stabilească o altă metodă mai specifică pentru acest produs.

S-a efectuat un studiu spectral în ultraviolet, care ne-a permis rezolvarea problemei în condiţii bune. În urma studiului efectuat s-a stabilit că miocaina prezintă în soluţii alcoolice (alcool etilic de 96°) un maxim caracteristic de absorbţie la 274 mμ ($E^{1\%}_{1\,cm}$ = 120) şi un minim la 244 mμ (fig. 1).

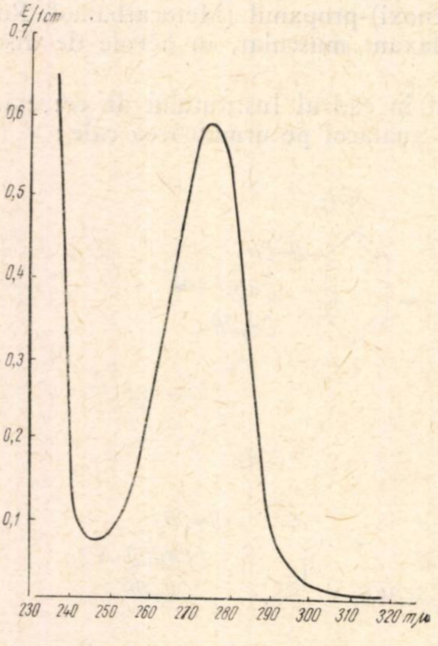


Fig. 1. — Curba de absorbţie în ultraviolet a miocainei.

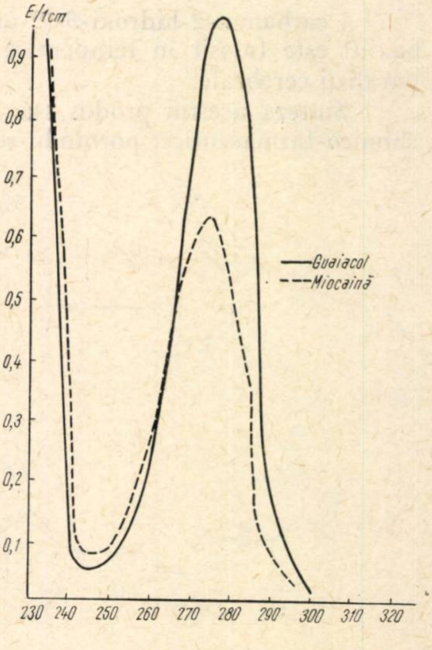


Fig. 2. — Curbele de absorbţie în ultraviolet ale miocainei şi guaiacolului.

Pentru stabilirea curbei etalon s-a folosit o substanţă recristalizată care corespunde constantelor din literatură.

În aceleaşi condiţii, monoclorhidrina glicerinei nu absoarbe, în timp ce guaiacolul are o absorbţie mai mare ($E^{1\%}_{1\,cm}$ = 200).

O extracţie prealabilă în eter de petrol în care miocaina este insolubilă, permite îndepărtarea guaiacolului şi efectuarea dozării în condiţii corespunzătoare.

În tabelele I şi II se prezintă rezultatele obţinute pe probe de miocaină recristalizată, impurificată cu guaiacol în diferite proporţii şi pe probe de miocaină brută.

Dioxolona, 2,2-dihidro-3-(2-metoxifenoxi) propanului (D.D.M.P.) se obţine prin reacţia de transesterificare a miocainei cu carbonat de etil în prezenţa unui catalizator alcalin (metilat de sodiu).

În literatura de specialitate nu s-a găsit nici o indicaţie pentru dozarea acestui produs.

Pentru a putea urmări în procesul de sinteză influenţa diferiţilor parametri studiaţi faţă de randamentul reacţiei s-a impus necesitatea găsirii unei metode de dozare a D.D.M.P. Orientîndu-ne după indicaţii din literatură pentru produşi asemănători, am studiat stabilirea unei metode de dozare a dioxolonei.

Cercetările preliminare au arătat că dioxolona dizolvată în piridină reacţionează la cald cu metoxidul de sodiu.

Am studiat şi stabilit condiţiile optime în care acţionează agentul de titrare asupra dioxolonei. Ca indicator am folosit albastru de timol.

Principiul metodei se bazează pe saponificarea acestui ester cu metoxid de sodiu, reacţie pentru care 1 mol de ester consumă 2 moli de metoxid. Pentru dozare se cîntăresc 0,1—0,15 substanţă şi se introduc într-un balon de 300 ml, prevăzut cu refrigerent ascendent. Se adaugă 5 ml piridină şi 15 ml metoxid de sodiu 0,1 n şi se fierbe pe baie de apă, timp de 60 de minute. După răcire se adaugă 3—4 picături de timol (soluţie metanolică 0,5%) şi se titrează excesul de metoxid de sodiu cu soluţie 0,1 n de acid benzoic în benzen : alcool etilic 1 : 1.

Tabelul I

Nr. crt.	Luat mg		E	Găsit mg miocaină	Eroare %
	Guaiacol	Miocaină			
1	0,05	4,95	0,59	4,91	−0,8
2	0,1	4,9	0,58	4,83	−1,5
3	0,2	4,8	0,56	4,66	−3,0
4	0,3	4,7	0,57	4,75	+1,0
5	0,4	4,6	0,555	4,64	+0,8
6	0,5	4,5	0,535	4,45	−1,2

În paralel se efectuează o probă martor cu aceleaşi cantităţi de reactivi.

1 ml metoxid de sodiu corespunde la 0,011 2 g dioxolonă.

Metoda de analiză s-a verificat pe o substanţă pură proaspăt recristalizată (tabelul III).

Metoda de dozare a fost folosită cu rezultate satisfăcătoare la dozarea şarjelor de dioxolonă brută obţinute în procesul de sinteză (tabelul IV).

Prin amonoliza dioxolonei (D.D.M.P.) cu amoniac sub presiune, se obţine un amestec de 1.C.H.M.P. şi 2.C.H.M.P.

Stabilirea condiţiilor optime de separare a 1.C.H.M.P. de 2.C.H.M.P. a făcut necesar un studiu al posibilităţilor de dozare a 2.C.H.M.P. din acest amestec. Cei doi corpi sînt înrudiţi din punct de vedere structural, iar proprietăţile lor fizice şi chimice sînt apropiate.

În cadrul studiului analitic efectuat, s-au aplicat diverse metode chimice, cromatografice (pe coloană și pe hîrtie), spectrofotometrie (în ultraviolet și infraroșu). Singura metodă care a putut fi folosită a fost spectrofotometria în infraroșu, care a permis identificarea și determinarea 2.C.H.M.P. Acest produs prezintă în infraroșu o bandă puternică de absorbție la 10,17μ pe care nu o prezintă 1.C.H.M.P.

Tabelul II

Proba nr.	Miocaină brută	Conținut %
1	Miocaină sistem anhidru	85
2	„ sistem apos	93
3	„ „ „	91,6
4	„ „ „	96
5	„ „ „	94
6	„ „ „	88
7	„ soluție benzenică	20
8	„ din NaCl	1,4
9	„ „	4,25
10	„ emulsie	46
11	„ soluție apoasă de la recristalizare	6
12	„ soluții benzenice reunite	22

Tabelul III

Nr. crt.	Luat mg dioxolonă	Consumat ml metoxid 0,1 n	Găsit g	Conținut g %	Eroare %
1	0,106 0	9,25	0,103 5	97,5	−2,5
2	0,110 0	9,62	0,107 8	98,0	−2,0
3	0,120 0	10,45	0,117 0	97,5	−2,2
4	0,109 5	9,55	0,107 0	97,7	−2,5
5	0,102 0	8,93	0,100	98,0	−2,0

Tabelul IV

Nr. crt.	Luat g substanță	Consumat ml metoxid	Găsit g	Conținut g %
1	0,116 8	8,10	0,090 7	77,61
2	0,105 2	7,15	0,080 1	76,00
3	0,126 1	8,36	0,093 6	74,30
4	0,109 1	8,05	0,090 2	82,70
5	0,112 5	7,60	0,085 0	75,60
6	0,114 2	8,00	0,089 6	78,40
7	0,160 1	10,60	0,118 7	74,35
8	0,115 6	8,30	0,092 9	80,40

În urma studiului analitic efectuat s-au putut stabili, în procesul de sinteză, condițiile optime de separare a 1.C.H.M.P. de 2.C.H.M.P. din amestecul rezultat la amonoliză.

Această metodă am folosit-o pentru determinarea purității produsului finit, iar pentru determinarea cantitativă a I.C.H.M.P. s-au stabilit condiții de dozare aplicînd metode uzuale (metoda bromometrică, titrare în mediu neapos).

CONCLUZII

1. S-au efectuat studii analitice în procesul de sinteză a 1-carbamat-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanului (Metocarbamol, Robaxin).

2. S-a stabilit o metodă originală spectrofotometrică în ultraviolet, de dozare a 1,2-dihidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanului (Miocaina).

3. S-a stabilit o metodă originală, de dozare în solvenți neapoși a dioxolonei 1,2-dihidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanului.

4. S-a stabilit o metodă spectrofotometrică în infraroșu pentru identificarea și dozarea 2-carbamat-1-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanului, în prezența 1-carbamat-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propanului.

Articol intrat în redacție la 10. IV.1964.

Indicele de clasificare : 615.782

RECENZII

BULETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LILLE. BULETINUL SOCIETĂȚII DE FARMACIE DIN LILLE

Această publicație care apare în mai multe numere anuale este editată de Societatea de farmacie din Lille cu sediul la Facultatea de medicină și farmacie din acest oraș. Sumarul cuprinde dări de seamă ale activității societății precum și lucrări științifice și referate de specialitate. Sînt prezentate o serie de lucrări cum sînt : Tendințe în chimioterapia antivirală de Ch. Lespagnol, Droguri care dau halucinații de L. Bézanger-Beauquesne, Terapeutica intoxicațiilor cu gaze de luptă de M. Cartoff, Studiul unei amide a acidului piridilacetic de A. Robelet, C. Lespagnol, A. Leroy, O. Labiau. Subliniem de asemenea un interesant articol care tratează despre importanța capsulelor gelatinoase operculate în oficină și industrie. După un scurt istoric sînt date componentele capsulelor arătîndu-se și o serie de substanțe noi folosite (opacifianți, coloranți, plastifianți, agenți tensioactivi). În continuare se prezintă prepararea în industrie și oficină, umplerea prin diferite metode și conservarea capsulelor. Autorul subliniază progresul realizat în fabricarea capsulelor operculate menționînd avantajele deosebite ale acestora.

În numărul 2—4 din 1964 este prezentată o informare asupra desfășurării Zilelor farmaceutice din Nord, manifestare care a avut ca tematică dezbaterea unei probleme de actualitate, aceea a corticosteroizilor. A fost prezentat un referat Fiziologia cortico-suprarenalei de M. S. Deblock, iar prof. Paget a dezvoltat subiectul : Probele funcționale în tulburările suprarenalei. Prof. A. Lespagnol a prezentat o lucrare privind Chimia cortico-steroizilor urmat de referatul Indicațiile și contraindicațiile corticoterapiei de M. Bertrand. Întregul material prezentat în această publicație prezintă un mare interes pentru farmaciști prin importanța problemelor abordate și nivelul înalt de tratare.

M. Negulescu

AEROSOLS. AEROSOLII
Editura Academiei cehoslovace de științe, Praga, 1965, 944 p.

Lucrarea prezintă materialele susținute la prima conferință națională de aerosoli ținută în 1962 la Praga, la care au participat numeroși specialiști cehoslovaci și din strănătate. Așa după cum reiese și din subtitlul volumului, o bună parte din lucrări se referă la chimia fizică a sistemelor aerodisperse. Studiile tratează nu numai aspecte teoretice ci și aplicațiile aerosolilor în industrie, igienă, meteorologie și alte domenii științifice cu caracter aplicativ. Întregul material este sistematizat în șase părți distincte.

Primul capitol cuprinde lucrări științifice și referate privind Chimia fizică a aerosolilor unde sînt descrise printre altele ultramicroscopia și microscopia electronică a aerosolilor ca și alte metode de măsurarea mărimii particulelor. Capitolele următoare se referă la aerosolii radioactivi, aerosoli în meteorologie și astronomie, aerosolii industriali, aerosolii în agricultură și efectele biologice ale aerosolilor. Capitolele următoare cuprind lucrări care dezvoltă probleme privind aplicațiile aerosolilor în biologie și medicină. Sînt studiate diverse aparate și metode care pot fi aplicate în medicină. Un referat separat prezintă rezultatele aplicării aerosolilor în R. S. Cehoslovacă. Volumul se încheie cu concluziile conferinței. Participarea numeroșilor oameni de știință din diferite țări a asigurat un înalt nivel al dezbaterilor. Au fost aduse contribuții la încercările de explorare a unor noi surse de energie, la rolul și importanța aerosolilor naturali și a aerosolilor industriali, la utilizarea aerosolilor în industria chimică și nucleară.

Materialul prezintă interes deosebit pentru specialiștii care se preocupă de aspectele teoretice și practice ale aerosolilor.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Contribuţii la dozarea chimică a novobiocinei *

Maria Medianu

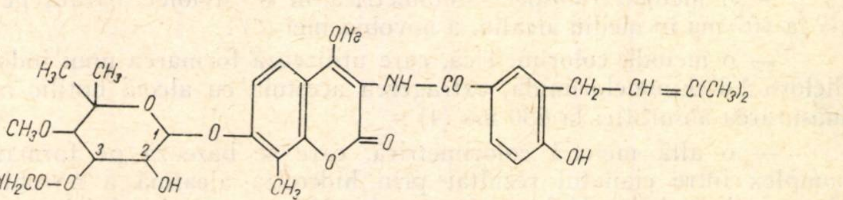
Lucrare efectuată la Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului
şi cercetări farmaceutice

Novobiocina este un antibiotic biosintetizat de *Streptomyces niveus* sau *spheroides*, cu o compoziţie chimică definită.

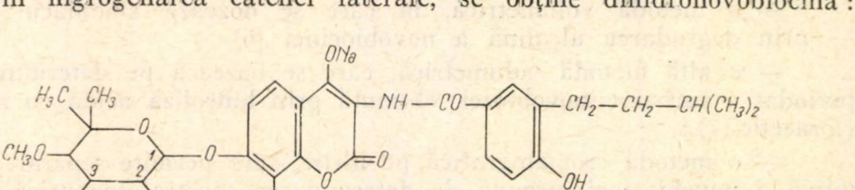
În terapeutică se foloseşte sub formă de sare de calciu sau sare monosodică cu sinonimele : Cathomycin, Inamycin, Albamycin, Vulcamycin.

Novobiocina sodică, cu greutatea moleculară 634,69, se prezintă ca o pulbere amorfă sau microcristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust dulce, apoi amar. Se topeşte între 153 şi 158° cu descompunere ; se dizolvă în apă, etanol şi metanol ; este insolubilă în eter, benzen şi cloroform. Soluţia apoasă 2,5% este slab bazică cu pH = 7,45. Soluţia 5% în metanol acid este optic activă (—50 pînă la +58°). De asemenea, substanţa prezintă maxime de absorbţie în ultraviolet la lungimile de undă de 307 şi 261 mμ (1).

Din punct de vedere al structurii chimice, novobiocina este un carbamat nesubstituit la azot, cu formula :



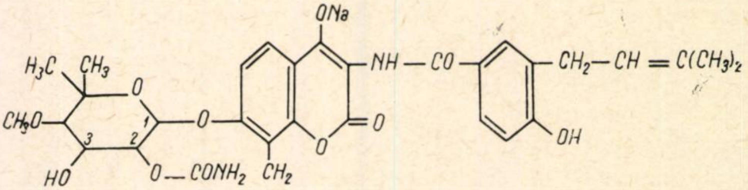
Prin higrogenarea catenei laterale, se obţine dihidronovobiocina :



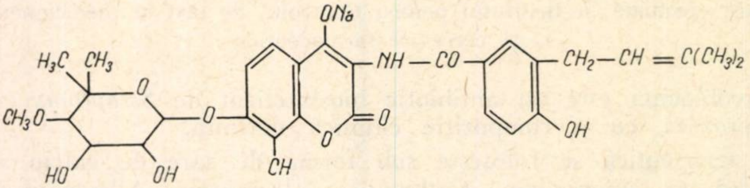
---

* Lucrare comunicată la Cercul de referate I.C.S.M.C.F., 8.I.1965.

În mediu alcalin, prin migrarea grupării carbamice de la carbonul 3 la carbonul 2, se formează izonovobiocina :



În mediu puternic alcalin, prin pierderea grupării carbamice se formează descarbamoilnovobiocina :



Industria noastră de medicamente condiționează novobiocina sodică sub formă de comprimate cu numele depus „Novobiocin". Aceste comprimate conțin 0,250 g novobiocină sodică, alături de zahăr, amidon, stearat de magneziu, talc, gelatină, ca excipienți.

În Norma internă a acestui produs nu se prevede dozarea chimică a conținutului în novobiocină, ci numai determinarea microbiologică a activității (2). Ne-am propus să găsim o metodă fizico-chimică, de dozare.

În literatura din ultimii doi ani, se găsesc o serie de lucrări în care sînt preconizate tehnici de dozare fizico-chimică a novobiocinei-substanță. Astfel s-au propus :

— o metodă fotospectrofotometrică în ultraviolet, bazată pe absorbția la 307 mμ în mediu alcalin, a novobiocinei (3) ;

— o metodă colorimetrică, care utilizează formarea unui indofenol cu dicloro-2,6-chinonclorimidă, extragerea acestuia cu alcool butilic normal și măsurarea absorbției la 630 mμ (4) ;

— o altă metodă colorimetrică, care se bazează pe formarea unui complex între cianatul rezultat prin hidroliza alcalină a novobiocinei și clorura de cobalt și determinarea la 610 mμ a absorbției complexului colorat (5) ;

— o metodă volumetrică, în care se dozează amoniacul eliberat — prin degradarea alcalină a novobiocinei (6) ;

— o altă metodă volumetrică, care se bazează pe determinarea cu periodat a carbamoilnovobiozei, obținută prin hidroliză acidă cu acid tricloracetic (7) ;

— o metodă cromatografică pe hîrtie, care permite separarea cantitativă a novobiocinei, urmată de determinarea spectrofotometrică a acesteia (8).

Dintre metodele citate, cea care prezintă siguranța dozării novobiocinei, chiar în prezența produșilor săi de descompunere și de izome-

rizare şi care este în perfectă concordanţă cu metoda microbiologică este metoda cromatografic-spectrofotometrică. Ea ni se pare însă prea laborioasă pentru a putea fi propusă pentru controlul curent al novobiocinei din comprimate.

Căutînd o metodă mai simplă, dar suficient de precisă, pentru dozarea novobiocinei din comprimate, ne-am gîndit la titrarea în mediu neapos, pe care nu am găsit-o indicată în literatura consultată, şi care este posibilă conform teoriei lui Bronstedt pentru sărurile alcaline ale acizilor slabi (9).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Indicaţiile găsite în literatură privind titrările în mediu neapos (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), ca şi structura moleculei şi proprietăţile fizicochimice ale novobiocinei sodice ne-au determinat să alegem ca solvent metanolul, în care substanţa este foarte solubilă (1 : 3), iar ca soluţie titrantă acidul percloric 0,1 N în dioxan. Ca indicator am folosit albastrul de timol 0,5% în metanol, aplicat de Vasiliev şi colab. (18) ca şi de alţi autori pentru dozarea substanţelor organice.

În urma cercetărilor efectuate am stabilit următoarea tehnică de lucru : se iau în lucru 0,100 g novobiocină sodică-substanţă, se dizolvă în 25 ml metanol, se adaugă 25 ml dioxan (în prezenţa căruia virajul indicatorului este mai net), apoi cîteva picături albastru de timol 0,5% în metanol şi se titrează cu acid percloric 0,1 N de la galben la roz-violet.

1 ml acid percloric 0,1 N corespunde la 0,6347 g novobiocină sodică.

Virajul indicatorului a fost controlat potenţiometric.

În vederea aplicării acestei metode la dozarea novobiocinei sodice din comprimate, am reprodus amestecul de substanţă activă şi excipienţi prevăzuţi în Norma internă a produsului Novobiocin şi am adoptat următoarea tehnică de lucru : s-au cîntărit cca. 0,200 g amestec şi după dizolvarea în 25 ml metanol s-a adăugat o porţiune de 25 ml dioxan, titrînd în condiţiile descrise pentru substanţă.

Pentru a verifica în ce măsură interferează excipienţii folosiţi, s-a cîntărit o cantitate echivalentă celei luate în lucru la amestec şi s-a efectuat determinarea ca şi la amestecul cu novobiocină. S-a constatat că excipienţii nu consumă acid percloric.

Găsind că metoda este suficient de precisă pentru dozarea novobiocinei sodice din amestec cu excipienţii, am aplicat-o la comprimatele de Novobiocin, procedînd astfel : s-au cîntărit 10 comprimate care au fost pulverizate şi s-au luat în lucru cca. 0,200 g pulbere de comprimate, continuîndu-se determinarea ca mai sus. Pentru comprimate formula care dă conţinutul în substanţă activă este următoarea :

$$\frac{V \times F \times 0,6347 \times G}{g}, \text{ în care :}$$

V = numărul de ml acid percloric 0,1 N folosiţi la titrare ;
F = factorul soluţiei de acid percloric ;
0,6347 = echivalentul novobiocinei sodice ;
G = greutatea medie a comprimatelor ;
g = cantitatea de pulbere de comprimate luată în lucru.

În tabelele I, II și III sînt redate rezultatele obținute.

Tabelul I

Titrare în mediu neapos a novobiocinei sodice-substanță

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (%)	Eroare față de M.	Eroare la sută față de M.
1	0,102 0	99,32	+ 0,04	
2	0,101 5	99,30	+ 0,02	
3	0,102 2	99,33	+ 0,05	
4	0,100 9	99,2	− 0,08	
5	0,100 9	99,2	− 0,08	− 0,08
6	0,104 1	99,37	+ 0,09	+ 0,09
7	0,102 5	99,35	+ 0,07	
8	0,101 8	99,32	+ 0,04	
9	0,100 5	99,2	− 0,08	
10	0,100 5	99,2	− 0,08	

M = 99,28

Tabelul II

Titrarea în mediu neapos a amestecului novobiocină sodică + excipienți

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (%)	Eroare față de M.	Eroare la sută față de M.
1	0,201 6	0,095	− 0,003 8	
2	0,200 9	0,094	− 0,004 8	
3	0,203 5	0,099	+ 0,000 2	
4	0,202 7	0,105	+ 0,001 7	
5	0,200 7	0,110	+ 0,010 7	+ 1,1
6	0,204 3	0,089	− 0,009 8	− 1
7	0,205 1	0,091	− 0,007 8	
8	0,201 7	0,104	+ 0,005 2	
9	0,202 5	0,103	+ 0,005 3	
10	0,200 9	0,098	− 0,000 8	

M = 0,098 8

Tabelul III

Titrarea în mediu neapos a produsului Novobiocin comprimate

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (raportată la comprimat)	Eroare față de M.	Eroare la sută față de M.
1	0,199 8	0,233	− 0,003 5	− 1,5
2	0,201 5	0,239	+ 0,002 2	
3	0,201 6	0,239	+ 0,002 2	
4	0,200 8	0,235	− 0,001 8	
5	0,200 9	0,237	+ 0,000 2	
6	0,200 9	0,237	+ 0,000 2	
7	0,200 6	0,235	− 0,001 8	
8	0,200 7	0,236	− 0,000 8	
9	0,201 2	0,240	+ 0,002 8	+ 1,18
10	0,201 0	0,237	+ 0,000 2	

M. = 0,236 8

Pentru verificarea rezultatelor obţinute prin această metodă, ne-am propus să le comparăm cu cele obţinute prin metoda fotocolorimetrică a lui Mesnard şi Devaux (5), singura găsită de noi în literatură pentru dozarea novobiocinei din forme farmaceutice.

Această metodă este bazată pe măsurarea coloraţiei complexului cianocobaltic, format din clorura de cobalt şi cianatul rezultat prin hidroliza alcalină a novobiocinei. Tehnica de lucru este greoaie, necesitînd un timp mai îndelungat şi fiind susceptibilă de mai multe erori, datorită diverselor operaţii (extragere, filtrare, fierbere etc.). Pentru a realiza comparaţia dorită, am efectuat toate determinările pe aceeaşi şarjă de Novobiocin-comprimate. Datele obţinute sînt redate în tabelul IV.

Tabelul IV

Dozarea fotocolorimetrică a produsului Novobiocin-comprimate

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (raportată la comprimat)	Eroare faţă de M.	Eroare la sută faţă de M.
1	0,492 5	0,239 2	— 0,004 4	
2	0,497 1	0,253 6	+ 0,010 0	
3	0,493 2	0,233 4	— 0,010 2	
4	0,498 0	0,253 4	+ 0,009 8	
5	0,492 8	0,254 0	+ 0,010 4	
6	0,495 4	0,233 3	— 0,010 3	
7	0,495 0	0,259 8	+ 0,010 2	
8	0,494 7	0,252 8	+ 0,009 2	
9	0,494 2	0,254 0	+ 0,010 4	+4
10	0,493 9	0,233 3	— 0,010 3	—4

M = 0,243 6

DISCUTAREA REZULTATELOR

După cum reiese din tabelul I, titrarea în mediu neapos se pretează la dozarea novobiocinei sodice-substanţă, rezultatele obţinute fiind reproductibile, eroarea la sută faţă de medie încadrîndu-se între + 0,09% şi — 0,08%.

Aplicarea acestei metode la un amestec format din novobiocină sodică şi excipienţi duce, de asemenea, în cazul nostru, la rezultate reproductibile, eroarea la sută faţă de medie fiind cuprinsă între + 1,1% şi — 1%.

Faptul că excipienţii folosiţi la prepararea comprimatelor de Novobiocin nu interferează face posibilă titrarea directă cu acid percloric a pulberii de comprimate, eroarea la sută faţă de medie nedepăşind + 1,18%.

În comparaţie cu metoda de dozare fotocolorimetrică, titrarea în mediu neapos aplicată la comprimate reprezintă o tehnică simplă, comodă şi rapidă, întreaga determinare putînd fi realizată în cel mult 15 minute faţă de cca. 1 oră, necesară pentru efectuarea dozării fotocolorimetrice.

CONCLUZII

1. S-a pus la punct o metodă de titrare în mediu neapos a novobiocinei sodice, ca atare şi din comprimate.

2. S-a comparat această metodă cu metoda indicată în literatură pentru dozarea chimică a novobiocinei din forme farmaceutice, găsindu-se că titrarea în mediu neapos este mai exactă, simplă şi rapidă.

3. Se consideră utilă efectuarea dozării chimice, alături de controlul microbiologic al novobiocinei sodice din comprimate.

BIBLIOGRAFIE

1. MULLINS J. D. — *J. A. Ph. A.*, 1960, nr. 3, p. 245.
2. * * * Norma internă/1962 pentru produsul Nivecin comprimate.
3. KACZKE E. A. și colab. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, nr. 77, p. 6 404.
4. BOXER G. E. — *Antibiot. Chemot.*, 1956, nr. 6, p. 589.
5. MESNARD P., DEVAUX G. — *Ann. Pharm. franç.*, 1963, nr. 3, p. 223.
6. BACHER F. A — *Anal. Chem.*, 1958, nr. 30, p. 1 993.
7. FORIST A. A. — *Anal. Chem.*, 1959, nr. 31, p. 100.
8. SFERRUZZA G., RONGONE R. — *Farmaco*, 1962, nr. 7, p. 404.
9. LOPIERE C. L. — *Farmaco*, 1963, nr. 2, p. 65.
10. HEIJDE H. B. — *Anal. chim. Acta*, 1957, vol. 17, nr. 5, p. 512.
11. RIDDICK J. A. — *Anal. Chem.*, 1958, nr. 4, p. 793.
12. RIDDICK J. A. — *Anal. Chem.*, 1960, nr. 5, p. 172.
13. MORAIT G. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 4, p. 299.
14. KERNY P. — *Ann. Pharm. franç.*, 1959, nr. 3, p. 284.
15. KERNY P. — *Ann. Pharm, franç.*, 1960, nr. 12, p. 901.
16. GAUTIER J. A. — *Ann. Pharm. franç.*, 1961, nr. 3, p. 190.
17. SREULI C. A. — *Anal. Chem.*, 1964, nr. 5, p. 363.
18. VASILIEV R. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 3, p. 214.
19. SENSI P. și colab. — *Anal. Chem.*, 1957, vol. 29, p. 1 611.

Articol intrat în redacție la 17.III.1965.

Indicele de clasificare : 615.779.93 Novobiocina

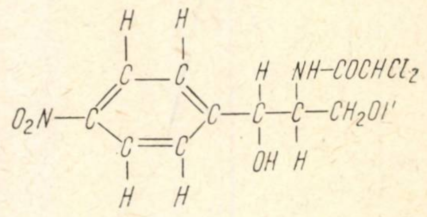
FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Contribuții la dozarea produsului cloramfenicol — drajeuri *

Viorica Florea, A. Moldovan

Lucrare efectuată în Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Fabrica „Terapia" Cluj condiționează produsul cloramfenicol-drajeuri, cu un conținut de 250 mg și 125 mg, D (—) threo-1-(p-nitrophenyl)-2-dichloracetil-aminopropandiol.



La comprimarea și drajefierea produsului sînt utilizați următorii excipienți : amidon, talc, stearină, guma arabică, zaharoză și Orange GGN.

În ceea ce privește dozarea fizico-chimică a conținutului în substanță activă, în Norma Internă se indică o metodă nespecifică, laborioasă și susceptibilă de erori mari : spălarea cu apă distilată a celor două straturi — colorant și drajefiant — extragerea cantitativă a cloramfenicolului cu eter, filtrarea soluției, evaporarea solventului într-un vas tarat și determinarea prin diferență a conținutului în substanță activă.

Ne-am propus să adaptăm pentru dozarea drajeurilor de cloramfenicol o metodă specifică și directă, care să evite spălarea drajeurilor și extragerea substanțelor active.

Pentru dozarea Cloramfenicolului ca atare sînt citate în literatura de specialitate numeroase metode care pot fi clasificate în cinci grupe :

— metode directe : colorimetrice, spectrofotometrice, polarografice ;

— metode bazate pe reducerea grupării nitro, la amină aromatică dozabilă apoi prin diazotare, cuplare sau bromurare ;

— metode bazate pe hidroliza acidă a cloramfenicolului și dozarea aminopropandiolului rezultat, în mediu neapos sau oxidarea acestuia pînă la CH_2O dozat după cuplare cu acid cromotropic ;

— mineralizarea clorului și dozarea lui prin metoda Volhard ;

— determinarea azotului total.

Pentru dozarea cloramfenicolului din drajeuri se citează metoda polarografică ; sînt citate, de asemenea, cîteva metode aplicate la capsule.

---

* Lucrare comunicată la Cercul de referate al I.C.S.M.C.F., la 18.IX.1964

În vederea scopului urmărit am încercat dozarea cloramfenicolului din drajeuri ca atare :

— cu stratul drajefiant şi colorant intact ;

— din drajeuri fără strat colorant, păstrînd însă stratul drajefiant.

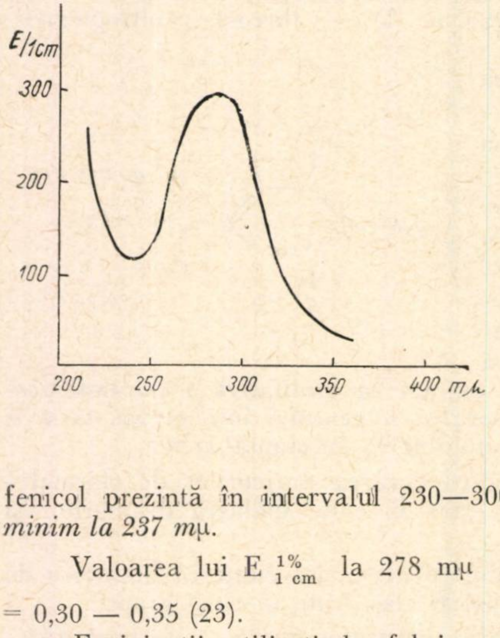
Am folosit patru metode care ni s-au părut cele mai potrivite :

a) metoda spectrofotometrică ;

b) metoda nitritometrică (reducerea grupării nitro la amină aromatică şi dozarea acesteia cu nitrit de sodiu la indicator tropeolin 00) ;

c) bromurarea aminei aromatice reduse şi titrarea iodometrică a bromului în exces ;

d) hidrolizarea acidă a cloramfenicolului, urmată de dozarea aminopropandiolului rezultat cu ajutorul $HClO_4$ în mediu neapos.



Ultimele trei metode nu ne-au dat satisfacţie întrucît în ambele cazuri — cu strat colorant şi fără — soluţia, în prezenţa acidului clorhidric la cald, se colorează în brun-negru datorită excipienţilor, împiedicînd observarea virajului indicatorilor.

Am putut adapta însă, cu bune rezultate, metoda spectrofotometrică la dozarea directă a cloramfenicolului din drajeuri.

Potrivit curbei de absorbţie în U.V., soluţia apoasă de cloramfenicol prezintă în intervalul 230—300 mμ *un maxim la 278 m*μ şi *un minim la 237 m*μ.

Valoarea lui $E^{1\%}_{1\,cm}$ la 278 mμ este de 0,298, iar raportul $\frac{E\ min}{E\ max}$ = 0,30 — 0,35 (23).

Excipienţii utilizaţi la fabricarea drajeurilor de cloramfenicol nu interferează absorbţia la λ = *278 m*μ şi *237 m*μ. Colorantul însă, la diluţiile de lucru, măreşte în mică măsură densitatea optică cu valori ce variază în limite foarte strînse în jurul a 0,03 pentru λ = 278 mμ şi 0,04 pentru λ = 237 mμ. Ele au fost stabilite făcînd determinări comparative între amestecuri cu colorant şi fără colorant, cît şi determinarea absorbţiei colorantului în concetraţiile de lucru, faţă de apă.

Astfel determinările se pot face direct pe drajeurile de cloramfenicol evitîndu-se operaţiile de spălare şi extragere.

Tehnica de lucru stabilită este următoarea : după determinarea greutăţii medii a cinci drajeuri, acestea se pulverizează fin şi se omogenizează.

Se cîntăreşte la balanţa analitică cca. 0,05 g amestec şi se aduce cantitativ cu cca. 90 ml apă într-un balon cotat de 100 ml. Se dizolvă la cald pe baia de apă (70°—80°). După dizolvarea substanţei active, se răceşte şi se aduce la semn cu apă. Se filtrează şi după îndepărtarea primelor porţiuni, se aduc 10 ml într-un alt balon cotat de 100 ml, completînd cu apă la semn.

Se determină extincţia la 278 mμ faţă de apă ca lichid de compensaţie, folosind cuve de cuarţ de 1 cm.

Calculul se face cu ajutorul relaţiei :

$$\frac{(E - 0{,}03) \times 10 \times G}{0{,}298 \times g} = \text{g cloramfenicol/drajeu.}$$

Unde :

E = extincţia soluţiei analizate.

0,298 = $E^{1\%}_{1\,cm}$ pentru λ = 278 mμ.

0,03 = absorbţia colorantului Orange GGM la 278 mμ.

G = greutatea medie a drajeurilor.

g = cantitatea luată în lucru.

În tabelul I sînt redate 10 determinări spectrofotometrice, executate asupra aceleiaşi şarje de cloramfenicol drajeuri (Seria 05640454), comparativ cu metoda indicată în N.I.

Executată pe 10 şarje de cloramfenicol drajeuri a 250 mg şi 125 mg metoda a dat rezultate bune.

Tabelul I

Dozarea cloramfenicolului drajeuri a 250 mg

Nr. crt.	Cantitatea găsită mg/drajeuri spectrofotometrice	Eroare faţă de M	Cantitatea găsită mg/drajeuri reziduu determ. gravim. N.I.	Eroare faţă de M
1	248,5	−1,7	227	−23
2	248,8	−1,4	229	−21
3	248,9	−1,3	233	−17
4	249,5	−0,7	233	−17
5	249,5	−0,6	237	−13
6	250,7	+0,5	—	—
7	250,7	+0,5	—	—
8	250,7	+0,5	—	—
9	251,3	+1,1	—	—
10	251,8	+1,6	—	—

M = 250,2 ; S = 0,11 ; α = 0,95 ; t_α = 2,26 ;
A = 250,2 ± 0,81

Raportul

$$\frac{E^{1\%}_{1\,cm} \text{ la } \lambda = 237 - 0{,}04}{E^{1\%}_{1\,cm} \text{ la } \lambda = 278 - 0{,}03} = 0{,}30 - 0{,}35.$$

s-a verificat în toate cazurile, indicînd buna conservare a substanţei (tabelul II).

Tabelul II

Seria	$E_{278} - 0,03$	$E_{237} - 0,04$	$\frac{E_{237} - 0,04}{E_{278} - 0,03}$
05640453	0,684	0,232	0,32
05640454	0,700	0,224	0,32
05640922	0,635	0,200	0,31
06640923	0,650	0,194	0,34
06640925	0,740	0,230	0,34
06640120	0,670	0,208	0,31

Articol intrat în redacţie la 17.III.1965.

Indicele de clasificare : 615.779.93 Cloramfenicol — 015.13 : 615.412.6

FARMACIA
vol. XIII, nr. 11, anul 1965

Unele aspecte statistice privind folosirea medicamentelor în regiunea Mureş Autonomă Maghiară

A. Kacso, Ö. Nagy, E. I. Farkaş

Oficiul Farmaceutic Regional Mureş Autonomă Maghiară dispune, pentru aprovizionarea populaţiei cu medicamente şi articole tehnico-medicale de 69 de farmacii de circuit deschis, 16 farmacii de circuit închis, 19 puncte farmaceutice de categoria I şi 121 puncte farmaceutice de categoria a II-a.

În aceste unităţi, deservirea populaţiei este asigurată de 178 farmacişti şi 210 cadre farmaceutice medii. O farmacie de circuit deschis deserveşte în medie 11 700 locuitori.

Deverul unităţii farmaceutice, faţă de anul 1950, s-a mărit cu un procent de 120.

Utilitatea metodelor statistice în reţeaua farmaceutică. În literatură nu am găsit o statistică de specialitate, care să se preocupe de studiul eficienţei asigurării populaţiei cu medicamente. Pînă în prezent în regiunea noastră, legătura dintre reţeaua farmaceutică şi cea curativo-profilactică s-a dezvoltat mai mult pe tărîm comercial şi financiar, de planificare, aprovizionare etc.

Statistica, ca verigă de legătură între reţeaua farmaceutică şi cea curativo-profilactică, poate aborda o serie de aspecte nestudiate pînă în prezent. Astfel, *statistica poate deveni o metodă utilă în analiza simultană a eficienţei activităţii farmaciştilor şi medicilor.*

METODELE DE LUCRU

a) Am studiat cantitatea medicamentelor eliberate de către ambele tipuri de farmacii şi puncte farmaceutice exprimate în mii lei şi raportate pe cap de locuitor în anii 1963 şi semestrul I. 1964. Pe semestrul I. 1964 situaţia a fost defalcată pe unităţi sanitare — eliberări gratuite — din care în ambulatorii şi în unităţi spitaliceşti.

b) Am calculat cheltuielile medii pe semestrul I. 1964, pe pat de spital şi pe raioane ; s-au studiat numai paturile din secţiile interne, chirurgie, pediatrie şi obstetrică-ginecologie.

c) Am studiat repartiția rețetelor magistrale, a elaborărilor și a analizelor efectuate în farmacii, pe raioane, exprimate în cifre globale, raportate la un farmacist și la un medic.

d) Totodată am urmărit și frecvența unor medicamente de bază, mai ales cele utilizate pentru acțiuni speciale, în cifră globală și pe raioane.

★

I. Analizînd comparativ cantitatea de medicamente, exprimată valoric, eliberată de către toate unitățile farmaceutice și raportată pe cap de locuitor, am constatat următoarele (graficul din fig. 1) :

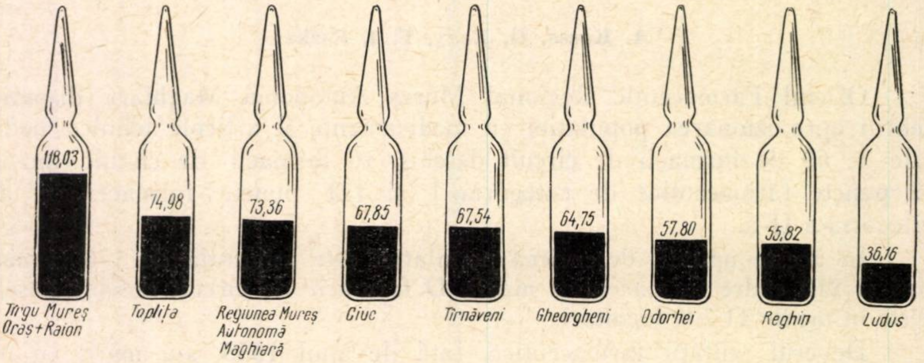


Fig. 1. — Total eliberări/locuitori 1963.

Pe regiune, în anul 1963 s-au eliberat medicamente în valoare de 73,36 lei pe cap de locuitor. Paralel cu aceasta, la nivelul raioanelor există o deviație semnificativă de la aceste cifre. Astfel, în raionul Luduș, în perioada analizată, s-au eliberat medicamente numai în valoare de 36,16 lei pe cap de locuitor, iar în orașul și raionul Tg. Mureș, calculat împreună din considerente obiective, s-au eliberat medicamente în valoare de 118,03 lei pe cap de locuitor. Explicația acestor diferențe nu se poate datora numai faptului că în raionul Luduș rețeaua farmaceutică este relativ mai puțin dezvoltată, sau datorită diferenței morbidității generale și specifice, ci mai mult, prin absența educației sanitare diferențiată, privind *consumul rațional de medicamente,* care se eliberează fără rețete mai ales în Tg. Mureș. Din această constatare se desprinde necesitatea lămuririi populației, mai ales acolo unde sînt valori prea mari, asupra unor consecințe nefavorabile, privind medicația empirică. În același timp, medicii trebuie să evite, pe cît posibil, să fie influențați de solicitanții de medicamente, uneori în defavoarea bolnavului.

În semestrul I/1964, analizînd materialul statistic, am urmărit în mod diferențiat eliberarea medicamentelor pe cap de locuitor, exprimat valoric

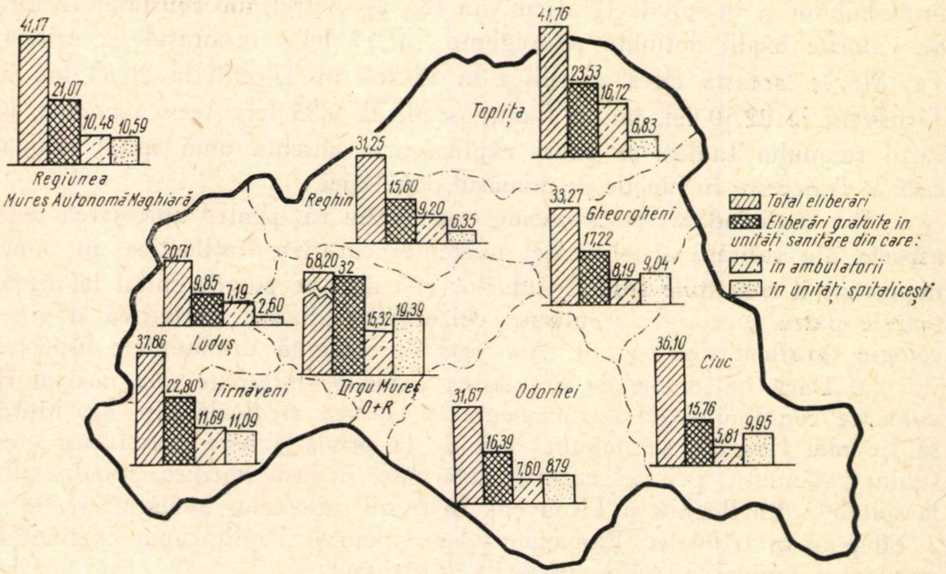


Fig. 2. — Repartiția teritorială a medicamentelor eliberate pe cap de locuitor în Regiunea Mureș Autonomă Maghiară. 1964, semestrul I.

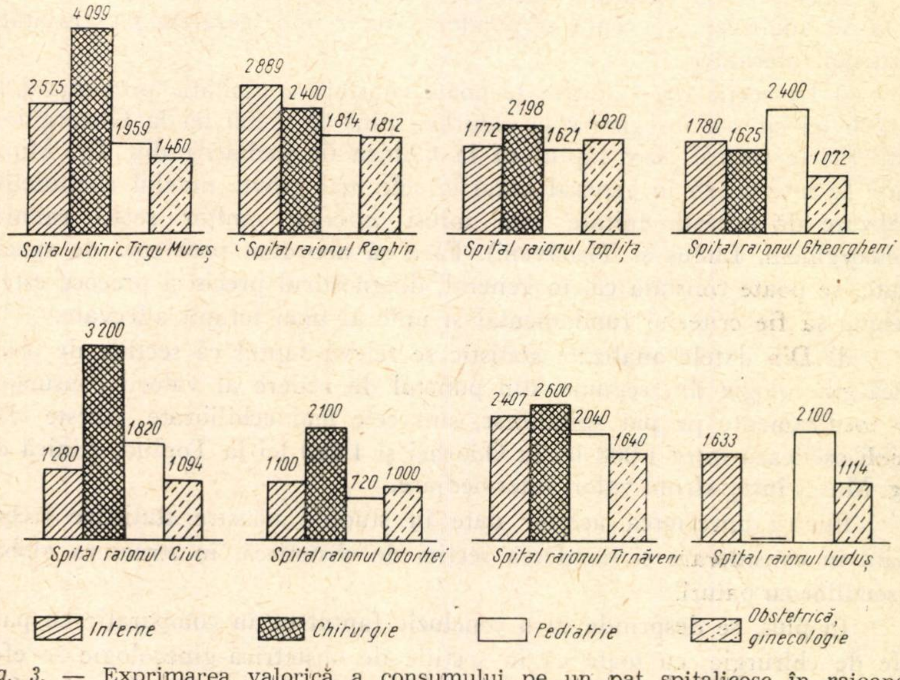


Fig. 3. — Exprimarea valorică a consumului pe un pat spitalicesc în raioanele Regiunii Mureș Autonomă Maghiară. 1964, semestrul I.

în ambulator şi în spitale (graficul din fig. 2). Astfel, am constatat că față de valorile medii obținute pe regiune (21,17 lei), în orașul şi raionul Tg. Mureş, această cifră se ridică la 32 lei, în Toplița la 23,53 lei, la Tîrnăveni la 22,80 lei, iar la Luduş, scade la 9,85 lei. Acest fenomen, în cazul raionului Luduş, se poate explica prin absența unui spital raional care ar fi necesar în funcție de numărul populației.

II. Analizînd aceste probleme considerăm că, pentru aprecierea unor aspecte ale calității şi eficienței asistenței curativo-profilactice un punct important îl constituie studiul indicilor calculați pe pat de spital la următoarele patru specialități : interne, chirurgie, pediatrie, obstetrică şi ginecologie (graficul din fig. 3). Am scos în evidență următoarele aspecte :

a) Dacă în funcție de gravitatea cazurilor internate este normal ca valoarea consumului de medicamente la Clinica medicală din Tg. Mureş să fie mai ridicată, se impune încă de la prima vedere necesitatea unui studiu amănunțit, privind cazurile internate, inclusiv medicația bolnavilor la spitalele din Reghin şi Tîrnăveni. În restul raioanelor oscilația este între 1 780 pînă la 1 100 lei (Raioanele Gheorghieni şi Toplița apar ca limitele maxime şi minime la secțiile analizate în regiune).

b) La secția de chirurgie a spitalului clinic din Tg. Mureş s-au folosit 4 099 lei pe pat, însă majoritatea celorlalte secții se grupează în jurul a 2 000 de lei, cu excepția secției de chirurgie Miercurea-Ciuc, care se apropie de aceea a clinicii din Tg. Mureş, realizînd 3 200 lei. În acest caz ar fi interesant să se urmărească morbiditatea spitalicească pe 999 cauze, şi să se analizeze frecvența şi ponderea unor boli, corelate cu gravitatea cazurilor internate.

c) La secția de pediatrie se poate constata o oscilație pronunțată, de la 720 lei cît s-a înregistrat la Odorhei, pînă la 2 400 lei la Gheorghieni. Este foarte semnificativ faptul că la Clinica de pediatrie din Tg. Mureş, unde se internează în general cazurile cele mai grave, nivelul cheltuielilor realizate de această unitate este totuşi inferior multor secții raionale (Gheorghieni, Luduş şi Tîrnăveni). Fără să abordăm probleme de specialitate, se poate constata că, în general, diagnosticul precis şi precoce este şi trebuie să fie criteriul fundamental şi unic al unei terapii adecvate.

d) Din datele analizate statistic se relevă faptul că secțiile de obstetrică-ginecologie din regiune, din punctul de vedere al valorii consumului de medicamente pe pat spitalicesc, sînt cele mai echilibrate. Aceste cheltuieli oscilează între 1 000 lei la Odorhei şi 1 820 lei la Toplița, clinica din Tg. Mureş înregistrînd valori intermediare.

Pentru aprecierea acestor date în studiile noastre statistice trebuie luată în considerare şi ponderea secției de obstetrică, în structura globală a secțiilor cu paturi.

În plus, se desprinde ca o concluzie faptul că în comparație cu paturile de chirurgie, cu toate că în secțiile de obstetrică-ginecologie se efectuează intervenții chirurgicale, cheltuielile pe 1 pat sînt, totuşi, mai reduse.

III. O altă problemă studiată de noi a constituit-o eliberarea medicamentelor pe baza prescripţiilor magistrale, pe raioane, raportată la numărul de farmacişti şi de medici (graficul din fig. 4).

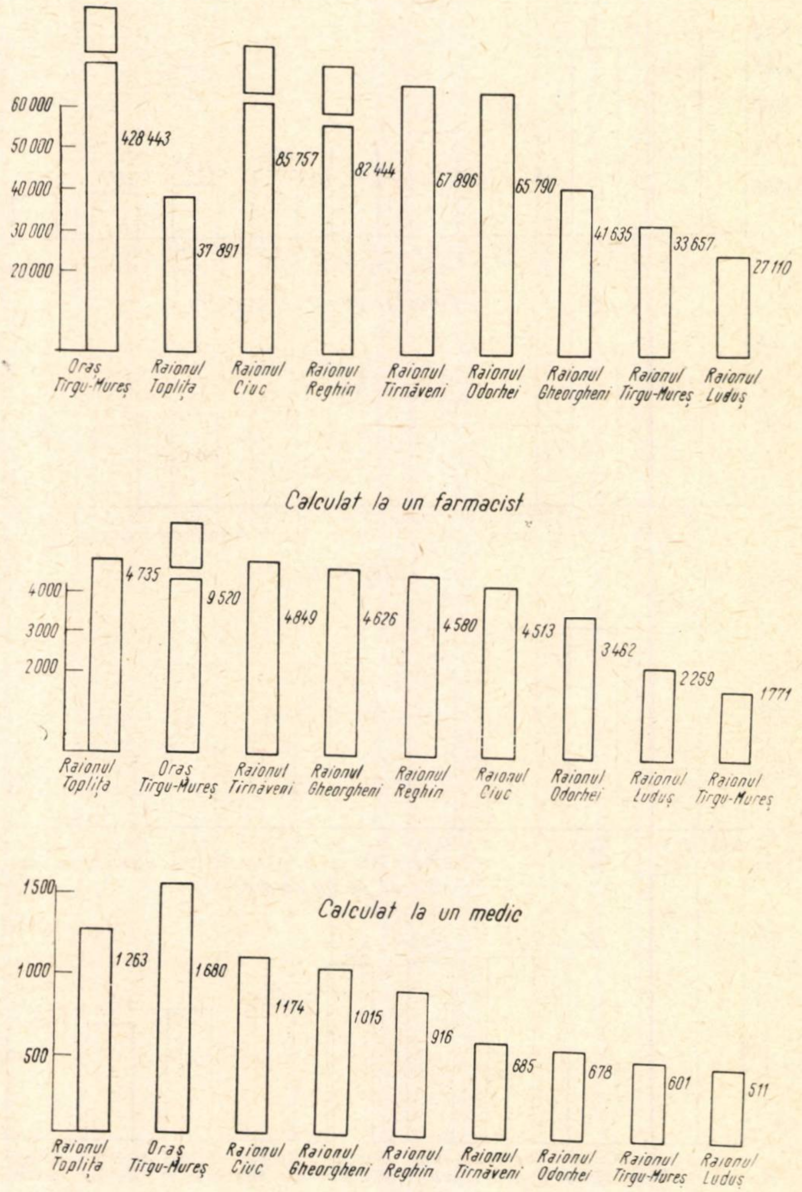


Fig. 4. — Repartiţia pe raioane a reţetelor magistrale efectuate în farmaciile din Regiunea Mureş Autonomă Maghiară, 1963.

Astfel, se constată că cele mai multe reţete magistrale sînt prescrise în oraşul Tg. Mureş, iar cele mai puţine s-au întocmit în raionul Luduş.

Raportînd aceste cifre la un farmacist se constată că, ordinea frecvenței se schimbă, valorile cele mai mici fiind în raionul Tg. Mureş. Acest fenomen se explică prin faptul că, majoritatea medicamentelor eliberate sînt specia-

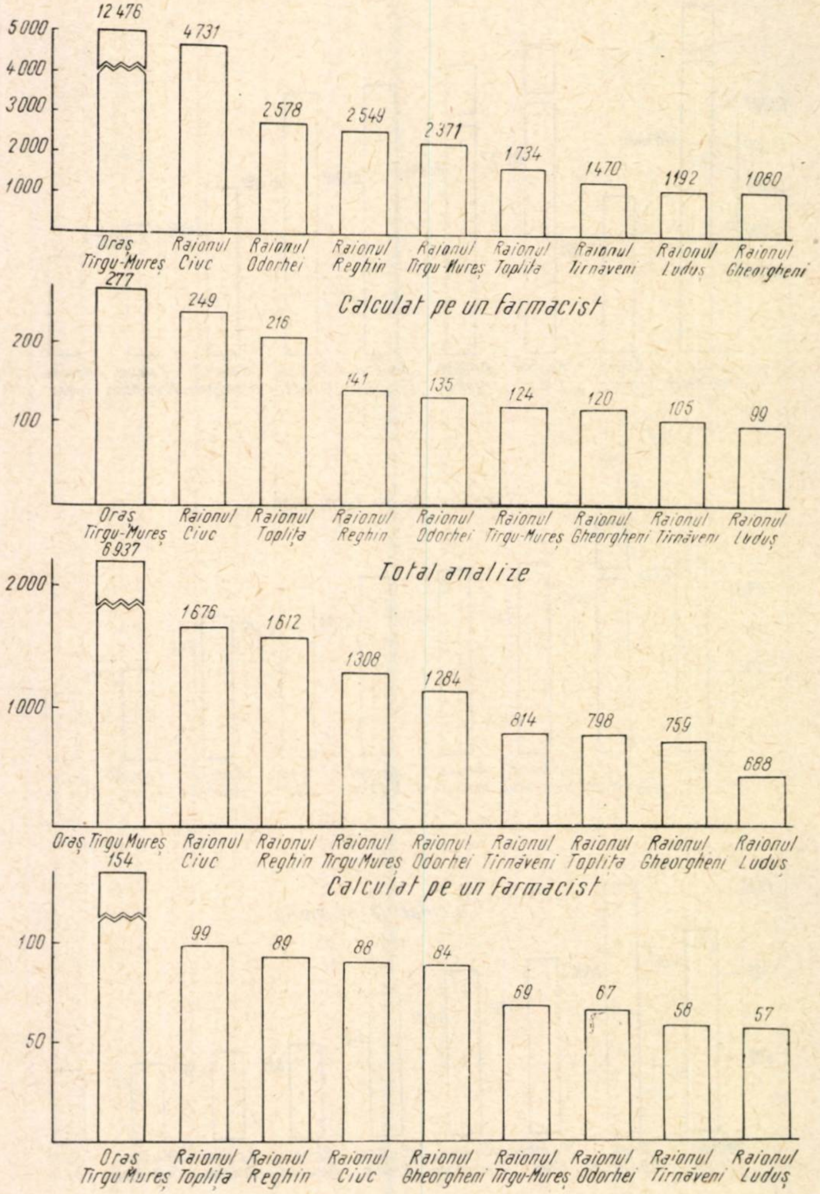


Fig. 5. — Repartiția pe raioane a elaborărilor şi analizelor efectuate în farmaciile din Regiunea Mureş Autonomă Maghiară, 1963.

lități. Raportînd aceste cifre la un medic se constată o valoare redusă pe regiune, inclusiv oraşul Tg. Mureş, ceea ce demonstrează clar că uneori

individualizarea bolnavilor tratați nu este satisfăcătoare. Luînd în considerare că valorile globale sînt reale, amintim totuși un caz semnificativ și anume : în raionul Mureș rămîn în medie 601 prescripții magistrale, la un medic ; ori medicul circumscripției sanitare Miercurea-Niraj, în perioada la care ne referim, a prescris 2 326 rețete magistrale, deci media pe un medic în acest raion este și mai scăzută.

Analizînd în aceeași perioadă și manoperele tehnice din farmacii cum ar fi elaborările și analizele calitative executate în unități, am constatat următoarele : numărul elaborărilor oscilează între 99 în raionul Luduș și 277 în orașul Tg. Mureș pentru un farmacist. Trebuie să evidențiem și farmaciștii din raioanele Ciuc și Toplița, care dau un număr de 249 și 216 elaborări, fapt care s-a apropiat de cifrele orașului Tg. Mureș (graficul din fig. 5).

Situația este similară privind numărul analizelor efectuate, care reflectă activitatea reală a farmaciștilor, raportat pe unități și pe teritoriul raionului.

În concluzie, oficiul nostru trebuie să analizeze mai îndeaproape activitatea tehnico-profesională a unităților din raionul Luduș, Tîrnăveni și Gheorghieni, unde aceste cifre sînt mai reduse față de valorile medii, fapt care influențează și aprovizionarea cu medicamente a bolnavilor.

Dacă comparăm consumul de eritromicină pe raioane, în spitale și ambulatorii, se constată următoarele : sînt raioane ca : Reghin, Tîrnăveni, Gheorghieni și Luduș, unde acest medicament, atît de valoros în combaterea infecțiilor cu stafilococi, este foarte puțin utilizat, fapt care demonstrează că medicii din spitale nu apreciază suficient eficacitatea acestui medicament.

Lucrarea de față constituie doar un studiu preliminar, privind utilitatea și eficiența studiului statistic aplicat în sectorul farmaceutic, strîns legat de realizările asistenței medicale curativo-profilactice din regiune.

Considerăm totuși, că esența problemei o vom putea aborda numai atunci cînd vom analiza lunar, cu ajutorul buletinelor statistice, utilizarea principalelor specialități medicamentoase din punct de vedere valoric, și în raport cu boala tratată. În această direcție continuăm cercetările noastre în 1965.

Articol intrat în redacție la 27.III.1965.

Indicele de clasificare : 614.27 : 31

STABILITATEA PREPARATELOR MEDICAMENTOASE, **Geoffrey Smith**, Pharm. J., 1965, nr. 3, p. 219—224

Prin definiție, stabilitatea preparatelor înseamnă păstrarea caracteristicelor originale. Modificarea lor este produsă, în general, de o varietate de reacții chimice intervenite între componenții activi, adjuvanți sau excipienți, containere, ca și de dezvoltarea microorganismelor. Reacțiile pot fi influențate de temperatură, umiditate și condiții de transport.

Deteriorarea preparatelor este produsă de reacții de oxidare, hidroliză, reacții biochimice etc. Oxidarea este legată de deplasarea electronilor ; deseori include adiționarea oxigenului sau îndepărtarea hidrogenului. Autooxidarea este o oxidare lentă în prezența oxigenului atmosferic. Prin reacții de oxidare se alterează uleiurile și grăsimile, multe vitamine, substanțe fenolice (adrenalina, morfina), aldehide (vanilina, benzaldehida), ionul feros, cauciucul și materialele plastice. Hidroliza este legată de reacția compușilor organici (esteri : atropina, procaina ; amide : cloramfenicol, ergometrina ; barbiturați) cu apa. Reducerea sărurilor de argint, mercur și aur are loc sub influența luminii. Gluconatul feric trece, treptat în gluconat feros. Racemizarea duce la pierderea activității optice, fără a se produce vreo modificare în constituția chimică a substanței. Levoadrenalina formează un amestec racemic din părți egale de α și δ-adrenalină. Adrenalina se alterează, atît prin oxidare, cît și prin racemizare. Formarea de complecși se manifestă prin precipitări, floculări sau modificări în viscozitate. Autorul susține că formarea complexului molecular constă în legarea a două sau mai multe molecule prin legături de hidrogen.

Mai pot avea loc și alte reacții : decarboxilarea acidului p-aminosalicilic cu formare de m-aminofenol, descompunerea lobelinei cu liberare de acetofenonă, fixarea CO_2 de către soluțiile alcaline ale barbituraților, formarea de izomeri prin reacții fotochimice (de exemplu, lumicolchicine din colchicină), reacția p-aminohipuratului de sodiu cu dextroza pentru a forma glicozide.

Reacții biochimice : aici se includ reacții catalizate de enzime (hidroliza glicozidelor digitalei); gumele naturale conțin oxidaze care afectează ingredientele active ; enzimele microorganismelor catalizează descompunerea medicamentelor (de exemplu : penicilinaza ; pierderea activității ingredientelor, alterarea mirosului etc.).

Reacțiile fizico-chimice sînt în legătură cu structura fizică a preparatelor farmaceutice. Tensiunea de vapori se manifestă în fenomenele de eflorescență, higroscopicitate și delicvescență. Influența cea mai mare o suferă tabletele.

Proprietățile reologice ale cremelor, loțiunilor, pastelor sînt modificate ; de asemenea ale emulsiilor și suspensiilor.

Extractele și tincturile, ca soluții coloidale avînd materii inerte, pot coagula prin conservare și aceasta este determinată, în cele mai multe cazuri, de enzime.

Radiațiile γ, ca mijloc de sterilizare afectează multe medicamente (atropina, heparina, progesterona).

Stabilitatea preparatelor se realizează printr-o formulare corectă și folosirea de substanțe de calitate. Soluțiile concentrate sînt mai greu oxidabile decît cele diluate. Există o relație între pH și viteza de oxidare. Sărurile alcaloizilor sînt mai stabile la pH=3—4 ; ionii hidroxil favorizează oxidarea. Ionii metalici (Cu, Fe, Mn) catalizează oxidarea. Prezența a 0,05 p.p.m. cupru sau 0,5 p.p.m. fier catalizează oxidarea grăsimilor.

Urmele de oxigen din ambalaje pot iniția reacții în lanț. Energia radiantă poate conduce la oxidări (de exemplu : colir cu sulfacetamidă). Lumina fluorescentă deseori conduce la alterări. Temperatura mărește viteza de oxi-

dare. Ca antioxidanţi obişnuit se folosesc acidul ascorbic (pentru mediu acid) şi sulfitul de sodiu (mediu alcalin). Adrenalina cu metabisulfitul formează un derivat sulfonic. Pentru completarea ionilor metalici (impurităţi), se foloseşte acidul citric şi EDTA-Na_2. Sticla galbenă-verde dă cea mai bună protecţie a substanţelor faţă de radiaţiile ultraviolete. Hidroliza este catalizată de ionii H^+ sau HO— şi este accelerată de temperatură. Hidroliza soluţiilor de penicilină este întîrziată de citratul de sodiu (Ph 6,5), iar a nalorfinei prin acid bromhidric (pH 3). Soluţiile substanţelor hidrolizabile se prepară cu alţi solvenţi (fenobarbitalul în amestec de propilenglicol şi apă).

Dezvoltarea microorganismelor este împiedicată prin conservanţi. La emulsii, agentul tensioactiv neionic inactivează mulţi conservanţi. Protecţia contra bacteriilor patogene se realizează prin adaos de bactericide (clorocrezol, azotat fenilmercuric, fenol şi crezol).

I. Popa

FOLOSIREA OLEATULUI DE ETIL CA DIZOLVANT PENTRU SOLUŢII INJECTABILE, **P. Alemany, Galenia Acta,** 1963, nr. 16, p. 83

Datorită vîscozităţii sale mai scăzute decît a uleiurilor vegetale ca şi proprietăţilor de solubilizant mai mari, oleatul de etil poate fi considerat ca un înlocuitor superior al uleiurilor la prepararea soluţiilor injectabile. Pe de altă parte, difuzarea mai rapidă în ţesuturi, lipsa lui de toxicitate şi toleranţa locală arată că el se pretează mai bine, fie singur, fie asociat cu uleiuri vegetale, cărora le micşorează vîscozitatea, la prepararea soluţiilor uleioase destinate aplicării intramusculare.

Autorul studiază sistematic proprietăţile fizico-chimice ale oleatului de etil, cît şi proprietăţile necesare folosirii în tehnica de preparare a soluţiilor injectabile şi mai ales stăruie asupra posibilităţii uşoare de purificare, stabilind limitele indicelui de aciditate, de peroxizi, conservarea în diferite condiţii de temperatură, atît pe soluţii de substanţe active, cît şi pe dizolvant ca atare.

Soluţii de vitamină A urmărite timp de 2 ani la temperaturi de 60—100° nu prezintă modificări ale indicelui de peroxid. De asemenea o comportare bună o prezintă soluţiile de hormoni şi alte substanţe liposolubile. Aceste rezultate fac parte dintr-o lucrare mai vastă făcută în scopul introducerii oleatului de etil ca dizolvant oficinal în farmacopee. Cercetările legate de controlul stabilităţii şi posibilităţile de conservare justifică, atît folosirea oleatului de etil ca solubilizant pentru soluţii injectabile, cît şi oficializarea lui în farmacopee.

N. Stanciu

INTERACŢIUNEA NICOTINAMIDEI CU ACID ASCORBIC ÎN SOLUŢII APOASE, **D. E. Guttman, D. Brooke,** J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 941

La asocierea nicotinamidei cu acid ascorbic în soluţii apoase, apare foarte repede o coloraţie galbenă. Autorii cercetează cauzele acestei coloraţii stabilind că ea se datoreşte formării unui complex între ambele componente. Acest complex se formează în raporturi moleculare 1 : 1 şi este în funcţie de reacţia soluţiei. Condiţiile optime de pH pentru formarea complexului sînt la pH = 3,8. Reacţia care are loc este interpretată în sensul că ionul ascorbat poate reacţiona în forma cationică a nicotinamidei printr-un transfer de sarcină pozitivă, după proprietatea cunoscută a derivaţilor de piridiniu de a funcţiona ca acceptori de electroni în reacţiile de transfer de sarcini electrice.

Din punct de vedere farmaceutic, această reacţie de culoare este privită ca o incompatibilitate, deşi formarea acestui complex a fost considerată ca putînd duce la o combinaţie fiziologic mai activă. Dacă se ţine însă seama de constanta de asociere scăzută a complexului şi, de asemenea, de faptul că pH scăzut la care se formează complexul este nefavorabil din punct de vedere fiziologic, pare foarte puţin probabil că activitatea complexului să fie mai crescută decît a componentelor în parte.

În legătură cu comportarea acidului ascorbic, ca ion capabil de un transfer de sarcini electrice, autorul face unele consideraţii asupra unor reacţii asemănătoare în organism, între acidul ascorbic şi sisteme de enzime şi coenzime.

N. Stanciu

SOMMAIRE

Page

REVUE GÉNÉRALE

Petra Ban, E. Savopol — **Formes pharmaceutiques à hormones stéroïdes** . . 641

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Aurelia Rub-Saidac, Viorica Filipaş, Adriana Popovici, I. Tomoiagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea — **Expansion des granulés par la vitamine C** 647

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, O. Pop, C. Hampu — **Formes médicamenteuses à sels de calcium et de phosphore, destinées à la thérapeutique infantile par voie buccale. III. Médicaments liquides** 653

G. Borş — **Contribution à l'étude de l'intoxication aiguë accidentelle par inhalation de monochlorbenzène** 659

L. Chiosa, S. Dumitresco, Gh. Vrejoiu — **Sur la tolérance locale de certains véhicules et solvants utilisés pour le conditionnement des solutions injectables** 663

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

Ludmila Dorin, O. Leoveanu, V. Pilea — **Solution aqueuse stable de chlorhydrate d'isoprotérénol** 673

Sofia Arizan, Lia Wohl, Ruxandra Simionovici, M. Steresco — **Etudes analytiques au cours du processus de synthèse du 1-carbamate-2-hydroxy-3-(2-méthoxyphénoxy) propane** 679

Maria Medianu — **Contribution au dosage chimique de la novobiocyne** . . 685

Viorica Florea, A. Moldovan — **Contribution au dosage du produit chloramphénicol sous forme de dragées** 691

ORGANISATION PHARMACEUTIQUE

A. Kacso, O. Nagy, E. I. Farcaş — **Quelques aspects statistiques concernant l'emploi des médicaments dans la Région Mureş Autonome Magyare** . 695

DOCUMENTATION. TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

INHALT

Seite

ALLGEMEINREFERATE

Petra Ban, E. Savopol — **Arzneimittelformen mit Steroidhormonen** . . . 641

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTALUNTERSUCHUNGEN

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Aurelia Rub-Saidac, Viorica Filipaş, Adriana Popovici, I. Tomoiagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea — **Expandierte Vitamin C-Granulate** 647

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, O. Pop, C. Hampu — **Für die perorale Behandlung bei Kindern Kalzium- und phosphorhältigè Arzneimittelformen. III. Flüssige Arzneien** 653

G. Borş — **Zur unfallmäßigen akuten Vergiftung durch Einatmung von Benzolchlorid** 659

L. Chiosa, S. Dumitrescu, Gh. Vrejoiu — **Über die lokale Verträglichkeit einiger zur Herstellung von Injektionslösungen gebrauchten Lösungsmittel** 663

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

Ludmila Dorin, O. Leoveanu, V. Pilea — **Stabile wässerige Lösung von Isoproterenolum hydrochloricum** 673

Sofia Arizan, Lia Wohl, Ruxandra Simionovici, M. Sterescu — **Analytische Untersuchungen beim Syntheseprozess von 1-Karbamat-2-Hydroxy-3-(2-Methoxyphenoxy) Propen** 679

Maria Medianu — **Zur chemischen mengenmäßigen Bestimmung von Novobiocin** 685

Viorica Florea, A. Moldovan — **Zur mengemäßigen Bestimmung des Präparats Chloramphenikol — Dragéeform** 691

ORGANISATION DES APOTHEKENWESENS

A. Kacso, O. Nagy, E. I. Farcaş — **Einige statistische Aspekte des Arzneimittelgebrauchs in der Mureş-Autonomen Ungarischen Region** . . . 695

DOKUMENTATION PHARMAZEUTISCHE TECHNIK

[library stamp] 1883

CONTENTS

GENERAL SURVEYS

Petra Ban, E. Savopol — Pharmaceutical preparations with steroid hormones 641

ORIGINAL CONTRIBUTIONS. EXPERIMENTAL RESEARCH

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Aurelia Rub-Saidac, Viorica Filipaş, Adriana Popovici, I. Tomoiagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea — **Expanded granules with vitamin C** 647

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, O. Pop, C. Hampu, — **Pharmaceutical preparations with calcium and phosphorous salts for oral pediatric therapy. III. Fluid drugs** 653

C. Borş — **Contributions to the study of acute intoxication due to accidental monochlorbenzene inhalation** 659

L. Chiosa, E. Dumitrescu, Gh. Vrejoiu — **On the local tolerance of some vehicles and solvents employed in the conditioning of injectable solutions** 663

TECHNIQUE. WORK RATIONALIZATION

Ludmila Dorin, O. Leoveanu, V. Pilea — **Stable water solution of chlorhydrated izoproterenol** 673

Sofia Arizan, Lia Wohl, Ruxandra Simionovici, M. Sterescu — **Analytical studies on the synthesis of 1-carbama-2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy) propane** 679

Maria Medianu — **Contributions to the chemical dosage of novobiocyn** . . 685

Viorica Florea, A. Moldovan — **Contributions to the dosage of chloramphenicol** 691

PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

A. Kaczo, O. Nagy, E. I. Farkaş — **Some statistical aspects of drug employment in the Mureş-Autonomă Maghiară District** 659

DOCUMENTATION. PHARMACEUTICAL TECHNIQUE

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

Петра Бан, Е. Савополь — **Аптечные формы, содержащие стероидные гормоны** 641

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В. Чоканеля, Отилия Бугнариу, Аурелия Руб-Сайдак, Виорика Филипаш, Адрианан Попович, И. Томойага, И. Мартон, Юлианэ Цырля—**Гранули, содержащие витамин С** 647

Отилия Бугнариу, Адриана Попович, Виорика Филипаш, О. Поп, К. Хампу — **Медикаментозные формы, содержащие кальций и фосфор и предназначенные дл перорального введенид детям. Сообщение III. Жидкие медикаменты** 653

Г. Борш — **К вопросу острых случайных отравлений, вызванных ингаляцией монохлорбензола** 659

Л. Киоса, С. Думитрес ку, Г. Вережою — **Местная переносимость некторых восприпймьющих веществ и растворителей, применяемых для кондиционирования впрыскиваемых растворов** 663

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Людммила Дорин, О .Леовяну, В. Пиля—**Стабильный водный раствор хлоргидрата изопротеренола** 673

София Аризан, Лиа Вол, Руксандра Симионович, М. Стереску — **Аналитические исследования процесса синтеза 1-карбамат-2-гидрокси-3-(2-метоксифенокси) пропана** 679

Мария Медиану — **К вопросу химического количественного определения новобиоцина** 685

Виорика Флоря. А. Молдован— **О количественном определении хлорамфеникола в драже** 691

ВОПРОСЫ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

А. Качо, О. Надь Е. И. Фаркаш — **Некоторые статистические аспекты использования медикаментов в Муреш-Венгерской автономной области** 695

ДОКУМЕНТАЦИЯ. АПТЕЧНАЯ ТЕХНИКА

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

1966 MÁJ - 4

FARMACIA Nr. 11/1965

SUMAR

REFERATE GENERALE — Pag.

Petra Ban, E. Savopol — **Forme farmaceutice cu hormoni steroizi** . 641

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Aurelia Rub-Saidac, Viorica Filipaş Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea — **Granulate expandate cu vitamina C** 647

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, O. Pop, C. Hampu — **Forme medicamentoase cu săruri de calciu şi de fosfor destinate terapeuticii infantile perorale. III. Medicamente lichide** . 653

G. Borş — **Contribuţii la studiul intoxicaţiei acute accidentale prin inhalare de monoclorbenzen** 659

L. Chiosa, S. Dumitrescu, Gh. Vrejoiu — **Asupra toleranţei locale a unor vehicule şi solvenţi folosiţi pentru condiţionarea soluţiilor injectabile** 663

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Ludmila Dorin, O. Leoveanu, V. Pilea — **Soluţie apoasă stabilă de clorhidrat de izoproterenol** 673

Sofia Arizan, Lia Wohl, Ruxandra Simionovici, M. Sterescu — **Studii analitice în procesul de sinteză al 1-carbamat-2-hidroxi-3-(-2-metoxifenoxi)-propanului** 679

Maria Medianu — **Contribuţii la dozarea chimică a novobiocinei** . . 685

Viorica Florea, A. Moldovan — **Contribuţii la dozarea produsului cloramfenicol-drajeuri** 691

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ

A. Kacso, Ö. Nagy, E. I. Farkaş — **Unele aspecte statistice privind folosirea medicamentelor în regiunea Mureş Autonomă Maghiară** 695

DOCUMENTARE TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

I. P. „Informaţia" c. 3897 — 41 500 — Lei 6

E 2159
REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

II. 26.

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva) prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm.. GH. MĂRĂȘOIU. prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

12

Decembrie 1965

ÁLLAMI SZAKKÖNYVTÁR ... 883

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, Raion 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:
a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare:
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:
— numele autorului;
— inițiala prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș M. G. — Antibiotice, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:
a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris. 1964; *3;* 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București,

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIII Nr. 12 DECEMBRIE 1965

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

Contribuții la obținerea soluțiilor extractive cu ajutorul ultrasunetelor

P. IONESCU-STOIAN, L. TITRATU, PETRA BAN, I. ANDREI

Pentru prepararea soluțiilor extractive alcoolice farmacopeele prevăd metode clasice ca : macerarea simplă sau repetată și percolarea. Ambele sînt însă greoaie, necesitînd timp îndelungat.

Numeroase cercetări făcute, atît în țară, cît și în străinătate au studiat comparativ, dinamica extracției prin macerare și percolare, ajungînd, în general, la concluzia că percolarea duce la randamente superioare. În același timp, însă, s-a căutat să se realizeze și alte procedee, fie pentru îmbunătățirea randamentelor de extracție, fie pentru scurtarea timpului de lucru.

Dintre aceste procedee, repercolarea, diacolarea și evacolarea, ca și macerările repetate în percolator au dus la randamente superioare macerării sau percolării, fără însă a reduce timpul de lucru.

Pentru a reduce timpul de lucru, s-a recurs la : agitarea mecanică a recipientului cu amestecul de extras ; prepararea tincturilor în mori coloidale (1) ; turboextracție (2) ; vibroextracție (3—8) și la extracție sub acțiunea ultrasunetelor. În aceste condiții, s-au obținut soluții extractive (9—15) cu randamente identice sau superioare percolării, într-un timp de ordinul minutelor.

Accelerarea extracției principiilor activi din plante cu ajutorul vibrațiilor ultrasonice a fost arătată încă din 1953 de către Lepeschkin și Goldman, care au demonstrat creșterea permeabilității membranelor celulare a plantelor, față de solvenți.

Un an mai tîrziu, Specht și Schroder au scos în evidență economia de timp și material realizată cu ajutorul acestor vibrații asupra extracției substanțelor amare din hamei. Aceste rezultate au dus la aplicarea acestui procedeu la diverse plante (9, 10, 11).

Extracția se bazează pe principiul osmozei și al difuziunii, principii care sînt activate în cazul folosirii ultrasunetelor. Accelerarea extraordinară provocată de energia ultrasonică duce la creșterea tem-

peraturii. La rîndul său, temperatura pînă la o anumită limită, ușurează, de asemenea, extracția (pentru 3 minute a fost de 34—37°; pentru 5 minute, de 38—42°, iar pentru 6 minute, de 44—50°).

În timpul extracției poate apărea și fenomenul de cavitație, în cadrul căruia, prin prăbușirea golurilor formate, se provoacă o presiune care tinde, de asemenea, să accelereze extracția. Acesta este, în mare, mecanismul extracției ultrasonice, totuși contribuția fiecărui efect în parte nu a fost stabilită pînă acum precis și de aceea sînt necesare alte cercetări.

În practica farmaceutică ultrasunetele își găsesc o aplicare tot mai largă și printre formele care au beneficiat de ele se numără și soluțiile extractive. Din cauză că unii cercetători au semnalat și procese de oxidare în anumite cazuri, s-au întîmpinat rezerve față de această metodă (12). Abia după folosirea lor la extracția alcaloizilor din frunzele de beladona cu eter-alcool (13, 14) și din coajă de China cu cloroform și tetrahidrofuran s-a demonstrat că accelerează extracția, iar alcaloizii respectivi nu se descompun. În cazul cojii de China prin cromatografie, după extracția cu ultrasunete, s-a identificat chinina, chinidina și cinconidina.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În lucrarea de față am urmărit să extindem cercetările noastre la extracția cu ajutorul ultrasunetelor pentru prepararea tincturilor în vederea verificării valorii acestui procedeu.

Vibrația ultrasonică a fost produsă de un generator de ultrasunete funcționînd pe baza efectului piezoelectric și avînd un cristal de cuarț cu grosimea de 2 mm, diametrul de circa 3 cm, care era cufundat într-o baie de ulei corespunzător. Toate experimentările s-au efectuat la o frecvență egală cu 1 Mhz.

Determinările au fost făcute cu valori ale intensității curentului cuprinse între 160 și 180 mA, sub tensiunea de 4,5, 4,7 Kv, curent continuu. Vasul în care s-au efectuat experimentările a fost din metal de formă cilindrică, avînd baza din duraluminiu, cu o grosime de 0,7 mm.

Pentru ca absorbția energiei ultrasonore în duraluminiu să fie cît mai redusă și pentru ca diferitele părți de la fundul vasului să fie situate la aceeași distanță de suprafața cristalului, fundul vasului a fost ales cît mai subțire, mai uniform în grosime și perpendicular pe peretele cilindric. Totodată la introducerea vasului de experimentare în baia de ulei s-a avut grijă să se înlăture eventualele bule de aer aderente la fundul vasului. Distanța dintre fundul vasului și cristalul din baie s-a menținut aceeași la toate determinările (18 mm).

S-a studiat influența energiei ultrasonice la prepararea tincturilor de beladona și China, spre a se stabili randamentele și timpul optim de extracție pe produse vegetale cu structuri diferite (frunze, coji, rădăcini). Prepararea tincturilor s-a făcut conform farmacopeei cu alcool de 70° acidulat. Rezultatele obținute la prepararea tincturii de beladona din frunze și rădăcină sînt date în paralel în tabelul I.

Tabelul I

Extracţia alcaloizilor din rădăcina şi frunza de *Belladona*

Sita	Timpul (în minute)	Kv	mA	pH	Reziduu (%)		Alcaloizi			
							Frunză		Rădăcină	
					Frunză	Rădăcină	g% ml t-ră	extracţie (%)	g% ml t-ră	extracţie (%)
V.	3	4,6	170	5−6	1,090	1,508	0,018 1	67,45	0,030 7	74,13
	6	4,5	170	5−6	1,200	1,439	0,020 5	76,40	0,034 9	84,27
VII.	3	4,5	170	5−6	1,211	1,507	0,020 4	76,3	0,031 5	76,07
	5	4,5	170−180	5,6	1,323	1,661	0,016 8	62,61	0,033 0	79,69
	6	4,5	160−170	5,6	1,399	1,585	0,021 7	80,88	0,035 5	85,75

Notă ;

Conţinut de alcaloizi în frunze ; 0,268 3 g%.
Conţinut de alcaloizi în rădăcină ; 0,414 1 g%.

Din analiza datelor obţinute de noi se desprind următoarele :

— Extracţia cu ultrasunete timp de 6 minute a dus la randamente de 80,88%, în cazul frunzelor de beladona şi la 85,75% în cazul rădăcinii. Prin urmare, sînt apropiate de cele obţinute prin percolare.

— Reziduurile sînt inferioare celor obţinute la preparatele realizate prin metodele clasice, ceea ce, desigur, este în avantajul stabilităţii tinctorilor.

În tabelul II şi fig. 1 sînt date rezultatele obţinute la prepararea tincturii de China cu ajutorul ultrasunetelor (tabelul II).

Tabelul II

Extracţia alcaloizilor din coaja de China

Sita	Timpul (în minute)	Kv	mA	pH	Reziduu (%)	Alcaloizi	
						g% ml t-ră	Extracţia (%)
V.	3	4,5	170	5	3,308	0,751 9	57,17
	5	4,6	170	5	3,425	0,881 3	66,97
	6	4,6	170	5	3,818	0,932 5	70,85
VII.	3	4,7	170	5	3,914	0,865 7	65,78
	5	4,7	170	5	4,024	0,938 5	71,31
	6	4,7	170	5	4,125	0,955 1	72,57

Notă ; conţinut în alcaloizi totali = 6,58%.

Din analiza tabelului reiese că :

— randamentul creşte în funcţie de gradul de fineţe al pulberii şi de timp ;

— timpul de 6 minute a dus la randament de 72,57% ;

— reziduurile sînt inferioare celor obținute la preparatele realizate prin metodele clasice.

CONCLUZII

Cercetările noastre preliminarii care fac obiectul notei de față ne-au permis să tragem următoarele concluzii :

— Ultrasonarea își poate găsi aplicarea la prepararea tincturilor în cantități mici, cum au stabilit și alți autori.

— Randamentele obținute sînt apropiate de cele obținute prin percolare, dar timpul este scurtat la 6 minute.

— Reziduurile sînt mai mici față de tincturile preparate prin metodele clasice, ceea ce reprezintă un avantaj din punct de vedere al stabilității preparatelor.

BIBLIOGRAFIE

1. DEAN S., BRODIE C. și colab. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1953, nr. 2, p. 342.
2. MELICHAR M., RUSELL V., SOLICH J. — *Čs. Farm.*, 1953, nr. 2, p. 338.
3. IONESCU S. P., FAIT O., STANCIU N., SAVOPOL E., CRUCEANU I. — *Pharmazie*, 1961, nr. 3, p. 112.
4. IONESCU S. P., STANCIU N., SAVOPOL E., CRUCEANU I. — *Apt. Delo.*, 1962, nr. 1, p. 75.
5. IONESCU S. P. și colab. — *Pharmazie*, 1962, nr. 6, p. 361.
6. IONESCU S. P. și colab. — *Pharmazie*, 1963, nr. 6, p. 433.
7. IONESCU S. P., CALCANDI V., CALCANDI I. — *Pharmazie*, 1965, nr. 4, p. 241.
8. IONESCU S. P., BAN PETRA, ANDREI I., GEORGESCU ELENA, BADESCU I., DINCĂ D. — *Farmacia (Buc.)*, nr. 7.
9. VAISMAN G. A. — *Apt. Delo.*, 1962, nr. 6.
10. DRABENT Z., PODESZWSCKI Z. — *Acta Pol. pharm.*, 1958, nr. 15, p. 271.
11. STEKOLNICOV L. I. — *Apt. Delo.*, 1962, nr. 12, p. 70.
12. LIU S., WU H. — *Ann. Chem. Soc.*, 1934, nr. 56, p. 1 005.
13. WRAY P., LAVERNE S. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1958, vol. 47, p. 823.
14. KAJARNOVSKI L. S., SINIANSKI L. A. — *Med. Promîșlenosti*, 1960, nr. 3, p. 426.

Articol intrat în redacție la 20.IX.1965.

Indicele de clasificare : 615.711.1—012 : 534.321.9

FARMACIA
vol. XIII, nr. 12, anul 1965

Încercări pentru ameliorarea izolării unor substanțe din soluțiile extractive (eter acid). II. Cercetarea toxicologică a dinitro-orto-crezolului

G. BORȘ, N. IOANID

Lucrare efectuată la Institutul medico-judiciar, București

Una dintre substanțele mult folosite pentru combaterea dăunătorilor în horticultură este dinitroortocrezolul (D.N.O.C.).

În loc de dinitro-orto-crezol se întrebuințează sarea de sodiu a acestuia sub diverse denumiri comerciale (Antinonin; Detal; Dinitrol; D.N.O.C.; Efusan; Sandolin; Sistox etc.). Se prezintă ca o substanță cristalină, galbenă, solubilă în apă, insolubilă în solvenți organici; este antrenabilă cu vaporii de apă din mediu acid, iar din distilat se extrage, cu ajutorul solvenților organici, dinitro-orto-crezolul ca atare (p. f. = 85°,5).

Pentru determinarea D.N.O.C. din produsele comerciale, în literatură se găsește indicată o metodă titrimetrică (3, 5), bazată pe reducerea grupărilor nitro în amino cu triclorura de titan și titrarea excesului de reactiv cu alaun feric, în prezența tiocianatului de amoniu ca indicator. Datorită oxidării rapide a triclorurii de titan, rezultatele nu sînt constante.

Metoda Fischer (2) este bazată pe formarea unei colorații între D.N.O.C. și o soluție concentrată (40%) de cianură de potasiu, însă metoda este pasibilă de erori mari.

Pe baza reacției Mayer-Willstätter (9), Petrașcu și Gron (7) reduc D.N.O.C., cu hidrogen în stare născîndă (Zn + HCl), oxidează cu bicromat de potasiu și colorimetrează aminochinonimina formată. Pentru determinarea D.N.O.C. rezidual, Galea și colab. (4) folosesc o soluție titrată de sulfat de ceriu, iar Popa și colab. (8) folosesc clorura de iod. Pentru dozarea D.N.O.C. din sînge Parker (6) și ulterior Behrbohm și colab. (1) extrag toxicul cu ajutorul metiletilcetonei și determină fotometric.

În privința dozării sub formă de aminochinonimină, cînd soluția de cercetat conține cantități mici de ordinul microgramelor, colorația soluției de bicromat poate interfera cu aceea a aminochinoniminei, fapt pentru care, după mai multe încercări, am înlocuit soluția de bicromat cu o soluție diluată de hipoclorit de calciu.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru pregătirea scării etalon, am folosit D.N.O.C. ca atare (p.f. = 85°,5), obţinut din purificarea celui comercial.

Într-un balon cotat de 100 ml, se dizolvă în alcool 0,1 g D.N.O.C. (1 ml = 1 mg di-nitro-orto-crezol).

În 6 pahare berzelius se pipetează între 0,1 şi 12 ml soluţie etalon; respectiv 0,1—12 mg D.N.O.C. se încălzesc pe baia de apă la fierbere şi pînă la îndepărtarea alcoolului. Se adaugă, în fiecare pahar, cîte 10 ml apă, 3 ml acid clorhdric concentrat (d = 1,19), 1 g zinc metalic raspat; se acoperă probele cu sticle de ceas şi se menţin timp de 30 minute pe baia de apă la fierbere. Se lasă să se răcească şi se filtrează cantitativ printr-un mic dop de vată în baloane cotate de 100 ml. Se adaugă, în fiecare balon, cîte 6 ml soluţie hipoclorit de calciu [0,10 ml soluţie hipoclorit de calciu (F.R.VII) conţinînd 28,05 clor activ la %, diluat în balon cotat la 100 ml; 1 ml = 0,280 5 mg clor activ] şi se completează la semn cu apă distilată. Soluţia se colorează în roşu carmin, se citeşte la fotometru (cuve 10 ml, filtru S.47). Concomitent se pregăteşte o probă în alb cu reactivii demai sus fără adaos de D.N.O.C. Au fost astfel obţinute datele care au servit la trasarea scării etalon. Sensibilitatea metodei este de 2 μg D.N.O.C.

Am verificat metoda de lucru paralel cu tehnica indicată de Petraşcu şi colab., iar rezultatele sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Nr.	D.N.O.C. luat în lucru (mg)	mg D.N.O.C. găsit prin metoda:			
		Bicromat de potasiu	Recuperat %	Hipoclorit de calciu	Recuperat %
1.	1,0	0,993	99,3	0,996	99,6
2.	2,5	2,481	99,2	2,493	99,7
3.	5,0	4,992	99,8	4,986	99,7
4.	7,5	7,430	99,0	7,479	99,7
5.	10,0	9,972	99,7	9,985	99,8
6.	15,0	14,822	99,0	14,920	99,4
7.	25,0	24,932	99,7	24,905	99,6
8.	30,0	29,744	99,1	29,850	99,5
			M = 99,3		M = 99,6

Din tabelul I reiese că metodele dau rezultate comparabile, metoda descrisă prezentînd avantajul că în prezenţa soluţiilor diluate de D.N.O.C., hipocloritul, fiind incolor, nu jenează coloraţia ca în cazul soluţiei de bicromat.

Am verificat metoda pe reziduuri rezultate de la extracţia din organe (200 g amestec de organe), cărora le-am adăugat noi cantităţi cunoscute de D.N.O.C. Reziduurile au fost împărţite în două porţiuni; pe una s-a procedat după tehnica cu hipoclorit, iar pe cealaltă, după metoda cu bicromat. Rezultatele obţinute sînt trecute în tabelul II.

Deşi D.N.O.C. este mult folosit în horticultură, în cursul anului am avut de cercetat, din fericire, numai un singur caz de otrăvire (sinucidere) cu această substanţă. Pentru cercetarea D.N.O.C. din conţinutul stomacal şi sînge, se amestecă la mojar 1,5 ml conţinut gastric (filtrat) sau aceeaşi cantitate de sînge cu 1,5 ml soluţie 10% acid tartric, cu sulfat de sodiu anhidru (25 g) şi se triturează pînă se obţine o pulbere fină. Se trece pulberea într-o

Tabelul II

Nr.	D.N.O.C. adăugat în (mg)	D.N.O.C. (în mg) Metoda cu hipoclorit Găsit	Recuperat (%)	Metoda cu bicromat Găsit	Recuperat (%)
1.	10	9,425	94,2	9,205	92,0
2.	30	28,502	95,0	27,452	91,8
3.	50	47,410	94,8	46,253	92,5
4.	60	56,122	95,2	54,901	91,5
		M = 94,8		M = 91,9	

pîlnie de separaţie, se adaugă 30 ml cloroform, se agită puternic timp de 5 minute, după care se lasă să se depună. Printr-un mic dop de vată se filtrează 20 ml cloroform (0,40 ml conţinut gastric sau sînge) şi se dozează după tehnica indicată.

Pentru izolarea toxicului din organe am aplicat metoda clasică de extracţie (Stas-Otto-Ogier) ; în reziduul de la epuizare (eter etilic) a lichidului „R acid" s-a făcut dozarea D.N.O.C. după tehnica indicată.

Această tehnică am aplicat-o reziduurilor după evaporarea eterului acid rezultat din aplicarea metodei Stas-Otto-Ogier şi pe 4 rînduri de organe cadaverice proaspete şi după putrefacţie, provenite de la indivizi a căror moarte s-a datorit unor accidente ; rezultatele au fost negative.

Pentru a studia acţiunea putrefacţiei asupra D.N.O.C., organele au fost conservate (60 de zile) la rece (+4°), după care au fost cercetate din nou. Rezultatele obţinute se găsesc trecute în tabelul III.

Tabelul III

Nr.	Organe luate în lucru	(g)	Organe proaspete mg D.N.O.C. găsit	Conservate (60 de zile) la rece (+ 4°) raportat la %
1.	Plămîn	50	—	—
2.	Rinichi	50	1,38	—
3.	Inimă	50	4,70	—
4.	Sînge	50	7,00	—
5.	Ficat	50	43,00	2,5
6.	Intestine şi conţinut	50	1 074,00	377,0
7.	Stomac	25	4 236,00	3 025,0
8.	Conţinut stomacal	10	10 518,00	8 098,9

Din tabelul III reiese că după 60 de zile de putrefacţie, conservînd organele la rece (+4°) în ficat, intestine, stomac şi conţinut, se mai poate găsi toxicul. Deoarece organele cadaverice conţinînd D.N.O.C. nu se găsesc în stare de putrefacţie aşa de înaintată ca cele provenite de la alte cadavre, menţinute în aceleaşi condiţii de timp şi temperatură, este îndreptăţită ipoteza că D.N.O.C. împiedică putrefacţia.

Din cele de mai sus rezultă că :

Am preconizat o nouă tehnică pentru izolarea di-nitro-orto-crezolului din sînge și conținut stomacal. Pentru dozare, după reducerea D.N.O.C. cu hidrogen în stare născîndă (Zn + HCl), s-a folosit o soluție de hipoclorit de calciu, obținîndu-se amino-chinon-imina (roșu-carmin) colorimetrabilă ; ea este aplicabilă fără inconveniente și pentru cantități foarte mici, ceea ce o deosebește de metoda cu bicromat.

Tehnica a fost aplicată la determinarea D.N.O.C. din organele cadaverice, făcîndu-se și repartiția toxicului. Cantitățile cele mai mari de toxic, în afară de conținut stomacal și stomac, în ordine descrescîndă, se găsesc în intestine, ficat, sînge, inimă și rinichi.

Dinitro-orto-crezolul rezistă bine la acțiunea putrefacției ; după 60 de zile, menținînd organele la rece (+4°), am regăsit cantități apreciabile de toxic, D.N.O.C. împiedicînd, în același timp, putrefacția.

BIBLIOGRAFIE

1. BEHRBOHM P., MINDEN H., SABIERS L. — *Dtsch. Gesundh. — Wes.*, 1964, vol. 19, nr. 1, p. 31.
2. FISCHER W. — *Z. Anal. Chem.*, 1937, vol. 112, p. 91.
3. FISCHER W. — Untersuchung van Pflanzenschutz-mitteln, Ed. Dtsch. Landw., Berlin, 1941, p. 35.
4. GALEA V., PUȘCARIU FL. — Din volumul „Lucrări prezentate la Primul Congres național de igienă și protecția muncii", București, 23—25.XII. 1963, p. 227.
5. MEYER H. — Analyse und Konstituionsermittlung organischer Verbindungen, Ed. a VII-a, Ed. Springer, Viena, 1938, p. 754.
6. PARKER V. — *Analyst.*, 1949, vol. 74, p. 646.
7. PETRAȘCU S., GRON ELVIRA — *Stud. Cercet. Chim.*, 1956, vol. IV, nr. 1—2, p. 93.
8. POPA LIVIA, POPA LIVIU — Lucrare prezentată la Consfătuirea de medicină judiciară, București, 29—30 VI 1964.
9. *** — Traité de chimie organique, vol. II, 1947, p. 22 ; vol. XII, p. 672, Ed. Masson, Paris, 1941.

Articol intrat în redacție la 6.III.1965.

Indicele de clasificare : 615.778.56.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 12, anul 1965

Unele date cu privire la supozitoarele cu cloramfenicol și streptomicină

V. CIOCĂNELEA, I. BAN, L. PASTOR, GH. SUCIU, L. MUNTEANU, L. MARCU
(Catedra de farmacie galenică)
E. BERGNER, S. BOGDAN (Catedra de microbiologie)
S. POP, M. KORY (Disciplina de farmacodinamie)

Într-o lucrare anterioară (1), am studiat unele aspecte ale administrării pe cale rectală a penicilinei în supozitoare, evidențiind posibilitatea aplicării ei sub această formă, în anumite cazuri.

În lucrarea prezentă, am căutat să studiem, în continuare, alte două antibiotice din punct de vedere al resorbției pe cale rectală, condiționate în supozitoare, avînd în vedere avantajele pe care le oferă calea de administrare rectală în general, inclusiv domeniul antibioticelor.

Am ales cercetarea cloramfenicolului și a streptomicinei, deoarece ele sînt de importanță majoră în terapia cu antibiotice, în același timp, dacă în practica farmaceutică survin mai rar prescripții de supozitoare cu streptomicină, ele fiind totuși citate de literatura de specialitate, se întîlnesc deseori rețete cu supozitoare cu cloramfenicol, în special pentru copii, în unele afecțiuni (bronhopneumonie), în care se contează pe o resorbție a antibioticului în circulația generală. Unele date statistice (2) privind frecvența supozitoarelor, în contextul celorlalte forme farmaceutice în unitățile farmaceutice, relevă numărul mare de supozitoare cu cloramfenicol ca atare sau asociat cu piramidonul, luminalul etc., preparate în unele farmacii.

Literatura farmaceutică oferă date relativ reduse și foarte contradictorii cu privire la resorbția pe cale rectală a acestor două antibiotice. Astfel, în ceea ce privește streptomicina, cea mai mare parte a lucrărilor și manualelor (3, 4, 5, 6) nu menționează calea rectală ca una posibilă de administrare sau conchid sumar că absorbția rectală a streptomicinei este redusă (7). Lucrări mai recente (8, 9) subliniază, totuși, că s-au obținut — la animalele de experiență — concentrații sanguine în streptomicină satisfăcătoare, întrebuințînd unii excipienți, sintetici sau substanțe care măresc permeabilitatea mucoasei rectale. În cazul cloramfenicolului, în timp ce unele lucrări (6) menționează că rectal antibioticul are o resorbție redusă și neregulată, altele (4, 7, 10) susțin că se pot atinge concentrații sanguine similare celor obținute pe cale orală, dacă se mărește doza cu 25—50% față de doza orală. Pe de altă parte, există multe articole care se ocupă exclusiv cu diferite metode de dozare a cloramfenicolului din supozitoare (11, 12, 13), ceea ce denotă tendința de tipizare a supozitoarelor cu cloramfenicol și de aci necesitatea de a dispune de metode corespunzătoare de control. Se semnalează, de asemenea, încercări de semioficializare a acestor supozitoare (14).

Menţionăm că în literatura avută la dispoziţie, nu am găsit date cu privire la resorbţia la om a streptomicinei şi cloramfenicolului din supozitoare.

În cadrul lucrării de faţă s-a urmărit :

1. Cercetarea stabilităţii în timp a cloramfenicolului şi streptomicinei încorporate în supozitoare, funcţie de excipient.
2. Cercetarea resorbţiei celor două antibiotice din supozitoare.

1. Excipienţii utilizaţi pentru prepararea supozitoarelor au fost untul de cacao şi emulginul. Supozitoarele s-au preparat cu un conţinut de 0,20 g cloramfenicol, respectiv streptomicină, pe supozitor. Pentru favorizarea resorbţiei antibioticelor — ca şi în lucrarea anterioară — am utilizat laurilsulfat de sodiu în cantitate de 0,10 g pentru supozitoarele cu streptomicină şi 0,050 g/supozitor pentru cele cu cloramfenicol.

Metoda de preparare a supozitoarelor a fost prin modelare şi topire, şi turnare în cazul untului de cacao şi numai prin topire şi turnare în forme, în cazul emulginului ca excipient.

Dispersarea antibioticelor şi laurilsulfatului de sodiu în excipienţi s-a făcut prin suspendare, avînd în vedere şi unele opinii că resorbţia medicamentelor din supozitoarele tip suspensie se face la fel ca şi din cele de tip emulsie, avînd în plus avantajul unei mai bune conservări (15).

Greutatea supozitoarelor preparate în aceste condiţii a fost în medie de 2 g. Determinarea cantitativă a antibioticelor din supozitoare s-a efectuat : a) chimic şi b) microbiologic.

a) Determinarea cantitativă pe cale chimică a cloramfenicolului din supozitoare, în timp, s-a efectuat direct pe supozitoare, după metoda lui Hädicke şi G. Schmid (11), modificată de A. Schweiger şi colab. (12) şi care, în principiu, se bazează pe dezagregarea alcalină a cloramfenicolului cu hidroxid de sodiu şi dozarea clorului eliberat prin metoda argentometrică.

Rezultatele determinărilor sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Denumirea excipientului	Intervalul de timp de la preparare							
	După preparare		După 7 zile		După 15 zile		După 30 de zile	
	G	%	G	%	G	%	G	%
Unt de cacao	0,187	93,5	0,180	90	0,177	88,5	0,189	94,5
Emulgin AP	0,198	99	0,191	95,5	0,204	102	0,194	97,4

Notă :

G = cantitatea de cloramfenicol găsită pe supozitor.

% = cantitatea de cloramfenicol găsită, raportată la sută faţă de iniţial.

Din aceste determinări, se poate constata că în decurs de 30 de zile conţinutul în cloramfenicol al supozitoarelor nu a suferit, prac-

tic, modificări care să ne indice o pierdere sau inactivare a antibioticului.

Dozarea chimică a streptomicinei din supozitoare s-a făcut după o prealabilă extracție repetată apoasă a acestora. S-au aplicat metode volumetrice de dozare a streptomicinei și anume metoda mercurimetrică descrisă de M. M. R. Delaby și F. Stephan, precum și metoda cariometrică folosită de R. Hüttenrauch și J. Keiner (16, 17), prima dintre ele dînd satisfacție.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul II.

Tabelul II

Denumirea excipientului	Intervalul de timp de la preparare									
	După preparare		După 7 zile		După 15 zile		După 21 de zile		După 30 de zile	
	G	%	G	%	G	%	G	%	G	%
Unt de cacao	0,1827	91,35	0,1705	85,25	0,1692	84,60	0,1685	84,25	0,1685	84,25
Emulgin AP	0,17789	88,94	0,1694	84,70	0,1632	81,60	0,1609	80,45	0,1547	77,35

Se poate constata că în cazul untului de cacao ca excipient, pierderea în streptomicină a supozitoarelor, după 30 de zile, este de 16%; supozitoarele preparate cu emulgin ca excipient, însă, arată — pe aceeași perioadă de timp — o pierdere apreciabilă de aproape 23%.

b) Determinarea activității antimicrobiene a cloramfenicolului și streptomicinei din supozitoare, în timp, s-a efectuat prin metoda difuzimetrică în plăci Petri cu agar și cilindri (18). Germene-test: *B. subtilis.*

Determinările s-au practicat față de o soluție martor cu același conținut în antibiotic ca și supozitoarele supuse controlului. Soluțiile martor au fost preparate înaintea fiecărei determinări.

În tabelul III sînt redate valorile zonelor de inhibiție, exprimate în mm, în funcție de excipient și timpul de conservare.

Din aceste determinări se poate constata că în cazul ambelor antibiotice, la supozitoarele preparate cu emulgin ca excipient, are loc o reducere a activității antimicrobiene destul de apreciabilă. În cazul supozitoarelor preparate cu unt de cacao, activitatea antimicrobiană se menține foarte apropiată de cea a soluțiilor martor.

2. Cercetarea resorbției cloramfenicolului și streptomicinei din supozitoare.

Prealabil abordării acestui de-al doilea aspect al problemei noastre, am căutat să stabilim cedarea *in vitro* a antibioticelor din bazele de supozitoare întrebuințate, considerînd că informațiile obținute ne pot da indicații — desigur aproximative — asupra resorbției *in vivo*.

Tabelul III

Denumirea antibioticului	Intervalul de timp de la preparare							
	După preparare		După 7 zile		După 15 zile		După 30 de zile	
	Unt de cacao	Emulgin	Unt de cacao	Emulgin	Unt de cacao	Emulgin	Unt de cacao	Emulgin
Cloramfenicol	30	23	28	15	28	20	27	20
Streptomicină	51	40	40	34	38	34	40	35

Notă: Soluţiile martor de cloramfenicol şi streptomicină au prezentat următoarele valori ale zonei de inhibiţie:
Cloramfenicol: 33 mm la prima determinare;
30 mm la a II-a determinare;
29 mm la a III-a determinare;
31 mm la a IV-a determinare

Streptomicină: 51 mm la prima determinare;
44 la a II-a determinare;
40 la a III-a determinare;
45 la a IV-a determinare.

Dintre metodele de cercetare pentru stabilirea cedării medicamentelor din bazele de supozitoare, am ales pe aceea a lui H. Mühlemmann şi R. H. Neuenschwander (19), care se bazează pe difuziunea medicamentului printr-o membrană de dializă în anumite condiţii. Întrucît metoda nu este aplicabilă decît în cazul substanţelor hidrosolubile, şi uşor solubile, proba aceasta am aplicat-o numai în cazul supozitoarelor cu streptomicină. Ca membrană de dializă am întrebuinţat o membrană naturală şi una din celofan. La anumite intervale de timp, am determinat în dializat conţinutul în streptomicină.

În tabelul IV sînt înscrise datele obţinute.

Din datele cuprinse în tabelul IV se pot face unele consideraţii asupra mersului cedării streptomicinei, din supozitoarele preparate cu cei doi excipienţi studiaţi.

Se vede că, atît în cazul untului de cacao, cît şi al emulginului, cantitatea de streptomicină dializată după 30, 60 şi 120 de minute este foarte apropiată, indiferent de felul membranei utilizate. După 180 de minute, însă, la supozitoarele preparate cu unt de cacao, cantitatea de streptomicină este dublă faţă de cea din supozitoarele cu emulgin, care rămîn, practic, egală cu cea determinată după 120 de minute. Prin urmare, rezultă că din supozitoarele ce au ca bază untul de cacao, cedarea antibioticului este mai corespunzătoare din punct de vedere cantitativ, deşi nu mai rapidă.

Cercetarea *in vivo* a resorbţiei cloramfenicolului şi streptomicinei din supozitoare s-a efectuat pe animale de experienţă respectiv pe iepuri şi om.

Într-o primă încercare la iepuri s-au preparat supozitoare cu cloramfenicol în doză de 50 mg/kilocorp plus o supradoză de 50%. Excipientul a fost untul de cacao 0,50 g pe supozitor.

Tabelul IV

Denumirea antibioticului	Excipientul folosit	Felul membranei	Intervalul de timp de la începerea operaţiunii (în minute)	Conţinutul (în mg) de streptomicină determinat la fiecare diluţie
Streptomicina	Unt de cacao	Animală	30	0,94
			60	1,88
			120	3,76
			180	6,58
	Unt de cacao	Celofan	30	0,99
			60	1,90
			120	3,88
			180	6,97
	Emulgin	Animală	30	0,90
			60	1,90
			120	3,74
			180	374
	Emulgin	Celofan	30	0,93
			60	1,96
			120	3,87
			180	3,87

Determinarea cloramfenicolului în sînge s-a făcut microbiologic, prin metoda diluţiilor seriate (20) după 1, 2, 5 şi 4 ore de la administrarea supozitorului.

Germene-test : *B. subtilis*.

Rezultatele sînt date în tabelul V, cu exprimarea concentraţiei sanguine în micrograme cloramfenicol/ml ser.

Tabelul V

	Intervalul de timp de la administrare		
	1 oră	2 1/2 ore	4 ore
I. Iepure	—	6,30	6,30
II. Iepure	—	6,30	6,30

Într-un al doilea experiment — pentru a constata dacă şi în ce măsură prezenţa laurilsulfatului de sodiu influenţează resorbţia cloramfenicolului, am aplicat, de asemenea, la doi iepuri, supozitoare preparate în condiţiile de mai sus, la care însă am asociat 0,10 g laurilsulfat de sodiu/supozitor.

Rezultatele sînt înscrise în tabelul VI.

Tabelul VI

	Intervalul de timp de la administrare		
	1 oră	2 1/2 ore	4 ore
I. Iepure	6,30	6,30	Sub 6,30
II. Iepure	6,30	6,30	6,30

Din datele cuprinse în tabelul VI, se poate constata că prezența laurilsulfatului de sodiu în supozitoare influențează, într-o anumită măsură, resorbția cloramfenicolului și anume : dacă în cazul supozitoarelor cu cloramfenicol fără laurilsulfat de sodiu, prezența antibioticului în sînge se evidențiază după $2\frac{1}{2}$ ore de la administrare, în cazul celor cu laurilsulfat de sodiu, cloramfenicolul este evidențiat în prima oră de la administrarea supozitorului, într-o cantitate care se menține constantă și după 4 ore.

Cercetarea resorbției streptomicinei din supozitoare, pe iepuri, s-a efectuat în aceleași condiții ca și în cazul cloramfenicolului.

S-au aplicat supozitoare cu streptomicină în cantitate de 50 mg/kilocorp în excipient de unt de cacao 0,50 g pe supozitor. La doi iepuri (III și IV) s-a asociat și 0,10 g laurilsulfat de sodiu/supozitor. Determinarea concentrației sanguine în streptomicină s-a efectuat după aceeași metodă și în același interval de timp ca și la cloramfenicol.

Rezultatele sînt descrise în tabelul VII.

Tabelul VII

	Intervalul de timp de la administrare		
	1 oră	2 1/2 ore	4 ore
I. Iepure	1,56	0,78	0,78
II. Iepure	12,30	1,56	1,56
III. Iepure	3,12	3,12	3,12
IV. Iepure	3,12	1,56	1,56

Notă. Concentrația sanguină în streptomicină este exprimată în micrograme/ml ser.

Și din datele de mai sus, se constată că laurilsulfatul de sodiu favorizează resorbția streptomicinei ; în cazul iepurilor III și IV, după 1 oră de la administrare, se obține o concentrație mai mare decît în cazul iepurilor I și II. (Considerăm că valoarea obținută la iepurele II după prima oră de la administrare este neconcludentă). De asemenea, după 4 ore de la administrare, cea mai mare concentrație se constată la iepurele III.

Cercetarea resorbției cloramfenicolului și streptomicinei la om s-a făcut prin aplicarea de supozitoare cu 50 mg/kilocorp plus o supradoză de 30% cloramfenicol și de 50 mg/kilocorp în cazul streptomicinei. S-a asociat laurilsulfat de sodiu 0,20 g/ supozitor la cloramfenicol și 0,10 g/supozitor la streptomicină. Excipienții întrebuințați

au fost, atît untul de cacao, cît şi emulginul. Determinarea activităţii antimicrobiene s-a efectuat în probe de sînge recoltate la 30, 120 şi 240 de minute de la administrarea supozitoarelor. Condiţiile de lucru sînt aceleaşi ca şi în determinările anterioare.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul VIII, în care sînt redate concentraţiile sanguine în µg/ml ser ale celor două antibiotice, în funcţie de excipienţii şi timpul de la administrarea supozitoarelor.

Tabelul VIII

Denumirea antibioticului	Felul excipientului	Cazul	Intervalul de timp de la administrare în (minute)		
			30	120	240
Cloramfenicol	Unt de cacao	I	—	6,30	6,30
	Unt de cacao	II	6,30	6,30	—
	Emulgin	I	6,30	6,30	6,30
	Emulgin	II	6,30	6,30	6,30
Streptomicină	Unt de cacao	I	1,56	3,12	1,56
	Unt de cacao	II	1,56	1,56	3,12
	Emulgin	I	1,56	1,56	1,56
	Emulgin	II	0,78	0,78	0,78

Din tabelul VIII, se poate constata că în cazul folosirii emulginului ca excipient se obţin concentraţii sanguine mai constante la cloramfenicol, dar mai mici în cazul streptomicinei, comparativ cu untul de cacao; această observaţie concordă şi cu constatările desprinse de la controlul cedării streptomicinei *in vitro* din cei doi excipienţi. Trebuie, de asemenea, să subliniem concordanţa care există între datele obţinute în excipient pe animal şi om în ceea ce privesc concentraţiile sanguine determinate, atît pentru cloramfenicol, cît şi pentru streptomicină.

Concentraţia sanguină maximă de cloramfenicol, de 6,30 µg/ml ser se atinge din primele 30 de minute la om şi după 60 de minute la iepure, menţinîndu-se constantă pînă la 4 ore. De asemenea, în cazul streptomicinei, la iepuri se constată o concentraţie sanguină iniţială maximă de 3,12 µg, iar după 4 ore tot de 3,12 µg, în timp ce concentraţiile sanguine minime sînt cuprinse între 1,56 şi 0,78 µg în aceleaşi intervale de timp. La om concentraţiile sanguine maxime sînt de 1,56—3,12, iar la cele minime de 0,78 µg în acelaşi interval de timp.

Dacă comparăm rezultatele noastre cu ale altor autori cu privire la concentraţiile sanguine determinate pentru cele două antibiotice, putem face următoarele constatări :

B. Kelentey şi E. Stenszky (8), lucrînd cu iepuri, ca şi noi, şi administrînd aceeaşi cantitate de cloramfenicol de 50 mg/kilocorp, în supozitoare cu unt de cacao, au determinat concentraţii sanguine de 21 µg după o oră şi 21,10 µg după 6 ore de la administrare.

Faţă de aceste date, concentraţiile sanguine în cloramfenicol determinate de noi sînt mult mai reduse, deşi am aplicat o supradozare de 50%. Rezultatele noastre, avînd, pe de o parte, în vedere solubilitatea foarte redusă a cloramfenicolului, iar pe de alta, concor-

danța cu cele obținute la om — ceea ce autorii mai sus citați nu au întreprins — le considerăm ca fiind mai apropiate de realitate.

În cazul streptomicinei, autorii de mai sus au obținut concentrații sanguine de 5—7 µg/ml ser la doze de 0,10 g streptomicină/kilocorp. Concentrațiile sanguine maxime obținute de noi reprezintă circa jumătate față de datele de mai sus, dar la doze de streptomicină de 0,05 g/kilocorp animal.

CONCLUZII

În această lucrare s-au studiat diferite aspecte ale supozitoarelor cu cloramfenicol și streptomicină, în ceea ce privește stabilitatea în timp și resorbția.

— Conservarea în timp a cloramfenicolului și a streptomicinei în supozitoare preparate cu unt de cacao și emulgin este bună timp de 30 de zile, mai ales în cazul cloramfenicolului.

— Laurilsulfatul de sodiu influențează, în oarecare măsură, viteza de resorbție a celor două antibiotice.

— Resorbția celor două antibiotice, oglindită în concentrațiile sanguine stabilite la iepuri și mai ales la om, indică posibilitatea aplicării acestor antibiotice în afecțiuni cu germeni sensibili la aceste concentrații.

BIBLIOGRAFIE

1. BAN I., CIOCANELEA V., CZITROM E. — Studiu asupra supozitoarelor cu antibiotice, *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 1, p. 1.
2. MERA A. — Contribuții la prepararea supozitoarelor. Referat susținut la U.S.S.M., Filiala Tîrgu Mureș, Secția farmacie, în ședința din 23.IV.1964, *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 755.
3. BALȘ M. G. — Antibioticele, Ed. medicală, București, 1964, p. 114.
4. RUSESCU A. D., PRIȘCU R., MAIORESCU M., GEORMANEANU M. — Terapeutică infantilă, Ed. medicală, București, 1963, p. 17, 18.
5. GOODMAN L. S., GILLMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1960, p. 1 128, 1 155.
6. x x x — Antibioticele, Ed. medicală, București, 1958, p. 107.
7. NEUMANN H. — *Pharmazie*, 1956, nr. 1.
8. KELENTEY B., STENSZKY E. — *Pharmazie*, 1960, nr. 4, p. 158.
9. VARGA L., IZQUIERDO C. A. — *Arch. Pharm.*, 1961, nr. 9, p. 153.
10. x x x — Produse farmaceutice românești, București, 1964, p. 106.
11. HÄDICKE M., SCHMID G. — *Pharm. Zentralh.*, 1956, nr. 10, p. 388.
12. SCHWEIGER A., SPITZER A., POPOVICI V. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 12, p. 755.
13. RUSU C., CRUCEANU I., BARCARIU V. — *Revista de chimie*, 1964, vol. 15, nr. 1, p. 346.
14. x x x — Antibiotice, *Caiet documentar (Iași)*, 1964, nr. 1, p. 23.
15. STANCIU N., MĂRĂȘOIU G., CRUCEANU I. — Probleme de practică farmaceutică, Ed. medicală, București, 1964, p. 346.
16. DELABY M. M. R., STEPHAN F. — *Ann. pharm. franç.*, 1950, vol. 8, p. 513.
17. HÜTTENRAUCH R., KEINER J. — *Pharm. Zentralh.*, 1963, nr. 10, p. 615.
18. x x x — Farmacopeea română, ed. a VII-a, Ed. medicală, București, 1956, p. 156, 595.
19. MÜHLEMANN H., NEUENSCHWANDER R. H. — *Pharm. Acta helv.*, 1956, vol. 31, p. 305 (citați de Büchi, Münzel K., Schultz O., în Galenisches Praktikum, Ed. Thieme, Stuttgart, 1962, p. 680.
20. x x x — Manual de laborator clinic, Ed. medicală, București, 1962, p. 703.

Articol intrat în redacție la 14. VI. 1965.

Indicele de clasificare : 615.779.93:615,418.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 12, anul 1965

Cîteva medicamente antiglaucomatoase moderne

EFTERPI CARAPANCEA
Farmacia 58, Regiunea Bucureşti

Glaucomul (denumire legată de aparenţa verzuie a pupilei într-o anumită perioadă a bolii: glaucos = verzui) sau creşterea tensiunii intraoculare este rezultatul predominării aportului de umoare apoasă faţă de eliminarea acesteia, sub influenţa tulburărilor petrecute în zonele sistemului nervos central, specializate în determinarea modificărilor presiunii osmotice a lichidelor compartimentate.

Tensiunea intraoculară normală, măsurată cu tonometrul Schiötz, este cuprinsă între 16 şi 28 mm Hg după şcoala de oftalmologie franceză, pe cînd oftalmologii germani consideră că glaucomul începe de la 35 mm Hg în sus.

Tocmai aglomerarea de umoare apoasă, în globul ocular cu sclerotica inextensibilă, constituie manifestarea glaucomatoasă principală.

Deoarece pînă la ora actuală nu se cunoaşte precis complexul de cauze care determină această boală neurovasculară, atît tratamentul chirurgical, cît şi cel medical au ca scop împiedicarea stazei lichidului intraocular. Cu alte cuvinte, ne aflăm încă în faza tratamentului simptomatic al acestei boli şi nicidecum etiologic, cauzal.

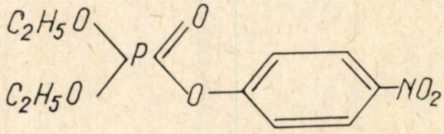
În cadrul tratamentului medical, au fost folosite, încă de la început, medicamente instilate pe globul ocular, care, pătrunzînd prin osmoză corneeană în umorile globului ocular, au acţionat direct asupra mecanismelor intraoculare de hiperproducere a umorii apoase. Medicamentul clasic în acest sens este pilocarpina. Mai recent, au fost utilizate în terapeutica glaucomului medicamente cu acţiune generală diuretic-hipotensivă, bazaţi fiind şi pe principiul că surplusul de lichid ocular nu este în fond altceva decît serul sanguin provenit din vasele intraoculare şi revărsat în cantitate anormală intraocular.

Terapeutica modernă a glaucomului foloseşte medicamente cu efect hipotensiv intraocular, fie strict local, prin instilare, fie cu efect general şi implicit ocular.

I. Unul dintre medicamentele moderne, cu acţiune strict hipotensivă intraoculară, este Mintacol-ul (Bayer), o substanţă sintetică, dotată cu proprietăţile unui parasimpaticomimetic în genul salicilatului de fizostigmină (ezerină) sau a pilocarpinei.

Însuşirile fizico-chimice ale Mintacol-ului sînt următoarele:

Această substanţă reprezintă o combinaţie sintetică de fosfor organic, fiind un ester dietilfosforic al p-nitrofenolului. Pentru uşurarea preparării lui, Mintacol-ul din comerţ este un amestec, conţi-



Mintacol

nînd 1,66% din principiul activ, care-l face foarte solubil. Prepararea colirului de Mintacol în concentraţia 1/6 000 se efectuează prin dizolvarea fără căldură a 0,10 g substanţă în 10 ml apă distilată sterilă şi se pun în flacoane brune. Colirul cu Mintacol se prepară totdeauna extemporaneu, neexecutîndu-se soluţii-mamă, deoarece în soluţie apoasă substanţa suferă o scindare hidrolitică progresivă, din cauza influenţelor combinate ale temperaturii, luminii şi modificării pH în unele recipiente de sticle, eliberînd alcaloizi.

Însuşirile farmacologice ale Mintacol-ului sînt următoarele:

Inhibează mai puternic decît fizostigmina (ezerina) enzima colinesterazică ce distruge în mod normal prin hidrolizare agentul transmiţător neuroumoral: acetilcolina; astfel, acţiunea acetilcolinei produsă local este considerabil prelungită prin întîrzierea distrugerii ei continue de către colinesteraza inhibată.

Forţa osmotică deosebită a Mintacol-ului este evidenţiată de mioza instalată mai rapid şi mai accentuată, împreună cu contracţia acomodativă mai puternică a muşchiului ciliar, faţă de acţiunile similare ale ezerinei. Cercetări experimentale au arătat că pe ochiul de pisică efectul Mintacol-ului este de 5—10 ori mai puternic faţă de cel al ezerinei; în acest caz, o picătură de Mintacol 1/6 000 provoacă un miozis submaximal identic cu cel determinat de o picătură din soluţia de ezerină 1/1 000. După 30—60 de minute, efectul este maxim şi are o durată de mai multe ore, superioară ezerinei, fără ca în acest timp să intervină vreo modificare, apoi pupila revine foarte lent la normal; chiar după 24 de ore, faţă de ochiul neinstilat, încă mai există mioza. O picătură de Mintacol 1/1 000 determină un miozis maxim, iar în concentraţia de 1/40 000 produce o uşoară mioză.

Mioza Mintacol-ului micşorează midriaza atropinei, iar la rîndul ei midriaza atropinei învinge mioza Mintacol-ului. Trebuie subliniat faptul că midriaza atropinei este mai rapid învinsă de efectul miotic al Mintacol-ului decît cel al ezerinei. Astfel, pupila midriatizată în scop diagnostic prin atropină sau homatropină poate fi redusă la normal prin instilare de Mintacol, fapt care nu poate fi realizat prin instilare de pilocarpină, iar după revenirea pupilei la dimensiunile normale, ea prezintă reflexe pupilare normale. Pe ochiul şi organismul animalului de experienţă (cîine, pisică, iepure) instilarea de Mintacol 1/1 000 nu provoacă nici un fenomen nociv.

Doza letală limită în soluţie apoasă, administrată subcutanat la şoricioaica albă, este identică cu aceea de sulfat de fizostigmină, adică

de 0,6—0,8 mg/kilocorp; aceeași doză limită este valabilă și pentru celelalte animale. Acțiunea toxică trebuie să fie legată probabil de inhibiția puternică a colinesterazei și se manifestă prin: salivație, contracții musculare mergînd pînă la convulsie, tulburări de echilibru și de respirație.

Antidotul energic este atropina. Dovada este că 2 mg Mintacol/kilocorp sînt suportate de cobai, cînd li se administrează în același timp 50 mg atropină/kilocorp, singurele manifestări toxice constînd dintr-o ușoară nesiguranță a mișcărilor, unite cu o fină tremulație musculară generalizată.

Pe ochiul normal de om, Mintacol-ul coboară cu 2—3 mmHg tensiunea intraoculară. Se administrează în colir și pomadă, cu preferința colirului.

Însușirile clinice ale Mintacol-ului sînt următoarele:

Hipotensiunea intraoculară pe care o determină Mintacol-ul seamănă cu aceea a pilocarpinei, în pomadă de 2%.

Perioada de latență a Mintacol-ului — timpul scurs între aplicarea instilației și începutul efectului manifest — variază cu capacitatea individuală de absorbție.

La începutul efectului, unii bolnavi se plîng de cefalee trecătoare, probabil prin spasmul mușchiului ciliar, care duce de altfel, uneori, la starea de falsă miopie; alteori, determină senzația de arsură, cu congestie conjunctivală ușoară.

Modul de întrebuințare al Mintacol-ului este următorul:

1. Colirul cu Mintacol se administrează din diluția 1/6 000, în prescripția următoare:

Rp.

Mintacol solubil 0,10 g
Apă distilată sterilizată *q.s.* 10 g
Se face o soluție rectificată, preparată la rece.

Se eliberează în recipient brun, cu picurător cilindric.

Prepararea se face extemporaneu, numai de farmacist și se utilizează în următoarele 6 luni.

2. Pomada de Mintacol are formula următoare:

Rp.

Mintacol solubil	0,1—0,2 g
Apă distilată sterilă	1,5 g
Eucerină anhidrică	3,5 g
Parafină lichidă	1 g
Vaselină albă pură *ad.*	10 g

Dozele de Mintacol în concentrație și frecvență de aplicație se vor stabili de oftalmolog, după particularitățile individuale ale formelor de glaucom. În acest scop se determină, prin măsurarea tensiunii intraoculare, doza cea mai slabă care aduce presiunea intraoculară în limitele normale. În general, se poate spune că 1—2 picături, de cîteva ori pe zi, sînt suficiente.

II. Medicamentele moderne cu acțiune generală hipotensivă și cu efect antiglaucomatos special cele mai uzitate sînt: Diamox-ul sau Acetazolamida, Daranid-ul sau Diclorfenamida, Cardras-ul sau Etoxzolamida și Neptozan-ul sau Metazolamida.

Ideea constituirii acestor medicamente s-a bazat pe faptul că ele inhibează activitatea anhidrazei carbonice.

Anhidraza carbonică este o enzimă prezentă în toate țesuturile organismului. Funcțiile ei nu sînt pe de-a întregul cunoscute. Se știe că ea este o enzimă prezentă în globulele roșii. Cînd sîngele primește CO_2 din țesuturi, o parte a gazelor dizolvate difuzează în interiorul hematiilor. Aici, CO_2 se leagă în parte de hemoglobină, sub forma unui complex carbaminoproteinic, pe cînd restul de CO_2 se hidratează pentru a forma acidul carbonic, această ultimă reacție fiind accelerată de acțiunea catalitică a anhidrazei carbonice.

În ceea ce privește acțiunea oculară a anhidrazei carbonice se știe că aceasta favorizează formarea de lichid intraocular. Inhibarea activității acesteia va determina deci scăderea presiunii lichidiene intraoculare.

În literatură se arată că cele 4 medicamente citate mai sus ar avea, în general, o eficacitate identică. Totuși, unele observații clinice au arătat că Daranid-ul manifestă o eficacitate superioară celorlalte trei medicamente.

Cum ceea ce se poate spune despre toți inhibitorii de anhidrază carbonică este practic asemănător, am ales Diamox-ul, care este cel mai curent folosit dintre toate medicamentele inhibitoare ale activității anhidrazei carbonice.

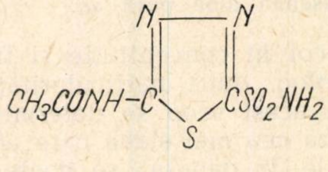
Punctul de plecare al acestui medicament sintetic are o vechime de aproximativ 32 de ani. Într-adevăr, în 1932, Scool din Baltimore este primul care constată acțiunea diuretică a sulfanilamidei și, în 1940, Roblin și Clapp au atribuit acest efect influenței inhibitoare pe care medicamentul o exercită asupra unei enzime numită anhidraza carbonică, descoperită tot în 1932 și a cărei acțiune este de a cataliza reacția reversibilă dintre CO_2 și H_2O în sensul $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H.HCO_3$.

Această acțiune însă a sulfanilamidei nu a fost obținută decît în doze mergînd pînă la limita dozei toxice.

De-abia în 1954 Roblin descoperă Acetazolamida cu putere electivă inhibitoare a anhidrazei carbonice. În același an, medicamentul începe să fie folosit în glaucom, de către oftalmologi renumiți.

Însușirile fizico-chimice ale Diamox-ului sînt următoarele:

Acetazolamida sau Lederlé 6 063 este formată din 2-acetilamino-1,3,4-tiodiazol-5-sulfonamidă.



Medicamentul se prezintă sub forma unei pulberi microcristaline albe, slab solubilă în apă, în proporție de 1/200, aproape insolubilă în alcool, solubilă în amoniac și hidroxizi alcaline.

Greutatea moleculară este de 222,24.

Se topește la 258—259°, descompunîndu-se.

Se prezintă fie sub formă de soluție salină pentru injecții intravenoase, fie în drajeuri și comprimate, de 250 mg pentru administrat *per os.*

În ceea ce privește mecanismul chimic al acțiunii Diamox-ului, trebuie arătat că, în calitatea lui de inhibitor al anhidrazei carbonice, favorizează transformarea CO_2 în combinație cu apa în CO_3H_2. Anhidraza carbonică există în interiorul ochiului, în cantitate foarte mare, care, față de cantitatea totală din sînge, se află în corpul ciliar.

Trebuie observat însă că Diamox-ul acționează nu prin inhibiția enzimei intraoculare locale, deoarece injecția subconjunctivală nu a dat rezultatele așteptate, ci prin modificarea barierei hematooculare. Se atribuie astăzi efectul Diamox-ului ca fiind datorit unei acidoze care modifică echilibrul osmotic al sîngelui și, prin aceasta, diminuează debitul umorii apoase. De altfel, Friedenwald consideră că rolul anhidrazei carbonice este tocmai de a menține echilibrul barierei sînge-umoare apoasă, de unde se explică marea cantitate de enzimă care se află în ochi.

Însușirile farmacologice ale Diamox-ului sînt următoarele:

Diamoxul produce modificarea pH urinar, excreția sporită de bicarbonat, sodiu și potasiu și scăderea în excreția de clorură și amoniu cu aciditatea titrabilă a urinii. Cînd aceste modificări de electroliți sînt necompensate, apare acidoza hipercloremică, care însă, la rîndul ei, declanșează mecanismul de autolimitare, ceea ce explică faptul că, cu toată folosirea continuă a medicamentului, diureza se reduce în 2—5 zile, cu revenirea urinii la compoziția ei dinaintea tratamentului și, în plus, aceasta corespunde cu apariția hipercloremiei.

In vitro, inhibează anhidraza carbonică în doze de 1/250 ml.

In vivo, acționează asupra echilibrului acido-bazic sanguin, prin diminuarea pH sanguin, coborîrea rezervei alcaline și ridicarea clorului plasmatic.

Experimental, s-a constatat că Diamox-ul determină o scădere a tensiunii intraoculare, ca o consecință oculară a unei acțiuni generale, care ajunge fie la diminuarea cantității de secreție a umorii apoase, fie la modificarea calității sale, fie la ușurarea evacuării umorii apoase.

Cercetări și mai recente au arătat că este vorba în special de reducerea cu 25% a debitului umorii apoase, verificare care a fost făcută prin metoda fluoro-fotometrică.

Măsura în care se dezvoltă inhibiția de anhidrază carbonică depinde de doza și concentrația de Diamox în plasmă. Pentru aceasta, doza plafon zilnic s-a stabilit la 500 mg, iar dozele sub 250 mg probabil că nu sînt eficace prin administrare *per os*, deși ar putea fi prin administrare intravenoasă.

Însușirile clinice ale Diamox-ului sînt următoarele:

Efectul lui esențial în terapeutica glaucomului este scăderea tensiunii intraoculare.

Din cauza acțiunii sale de durată scurtă, Diamox-ul se administrează de obicei la început 2—3 zile una după alta și ulterior dis-

continuu, după avizul medicului, pentru a permite restructurarea electrolitică.

Intoleranța Diamox-ului se manifestă prin : slăbiciune, parestezii (fenomene de anestezie ușoară), oboseală, amețeală, anorexie, diaree, simptome care dispar de obicei la continuarea tratamentului.

Fenomenele toxice sînt : agranulocitoză (dispariția leucocitelor granuloase în sînge), trombocitopenie (scăderea numărului de plachete sanguine) și leziuni similare cu cele ale sulfonamidelor (colici și calculi renali), leziuni hepatice, erupții ale pielii. Modul de întrebuințare este următorul : se administrează zilnic *per os* în comprimate de 250 mg ; doza zilnică variază, după diverși autori, între 300 și 2 000 mg.

Acțiunea hipotensivă intraoculară apare la 30 minute după ingerare. Atinge maximul după 3 ore și acțiunea lui scade după 5 ore.

Contraindicațiile lui oculare, locale, sînt glaucoamele hemoragice, glaucoamele traumatice și glaucoamele după operația de cataractă.

Contraindicațiile generale sînt diabetul cu acidoză, ciroza pigmentară și boala Addison (afecțiuni care se însoțesc de o eliminare puternică de Na și de Ca. Ca incompatibilitate, trebuie evitată administrarea de clorură de NH_4 cel puțin din punctul de vedere al diurezei.

Efectul imediat terapeutic se manifestă prin dispariția semnelor funcționale generale ale hipertoniei intraoculare care sînt : greața și cefaleea.

BIBLIOGRAFIE

BÜNING K. — *Wiener ophtalmologische Gesellschaft*, 1950, p· 534.
DAVENPORT H. W., FISHER R. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, nr. 131, p. 165.
DAVIES R. E. — *Biol. Rev.*, 1951, nr. 26, p. 87.
GITTLER R. — *Wiener ophthalmologische Gesellschaft*, 1950, Mai 26, nr. 21, p· 379.
GLEES M., WÜSTENBERG W. — *Klin. Mtsbl. f. Aug.*, 1949, vol. 114.
GOODMAN L. S., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, București, 1960, p. 722.
GUILLAUMAT L., SCHIFF-WERTHEIMER S., OFFRET G., DUBOIS-POULSEN A. — Ophtalmologie, p. 1 220.
HUBER A· — *Ophtalmologica (Basel)*, 1954, vol. 127, nr. 4—5, p. 362.
MODELL W. — Drugs of choice, The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1960—1961, p. 87, 89, 701, 706.
PILLAT A. — *Wiener ophtalmologische Gesellschaft*, 1950, Januar 9, nr. 21, p. 379.
PITTS R. F., KRÜCK F., LOZANO R., TAYLOR D. W., HEIDEMEIDE O. P. A., KESSLER R. H· — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, p. 89.
ROUGHTON F. J. W. — *Physiol. Rev.*, 1935, vol. 15, p. 241.
RUCH T. C., FULTON J. F. — Fiziologie medicală și biofizică, Ed. medicală, București, 1963, p. 1 284.
SCOTT D. A., FISHER F. M. — *J· biol. chem.*, 1942, nr. 144, p. 371.
THIEL H. L. — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1949, vol. 114.

Articol intrat în redacție la 9. I. 1965.

Indicele de clasificare : 617.7-007.681-085.7.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 12, anul 1965

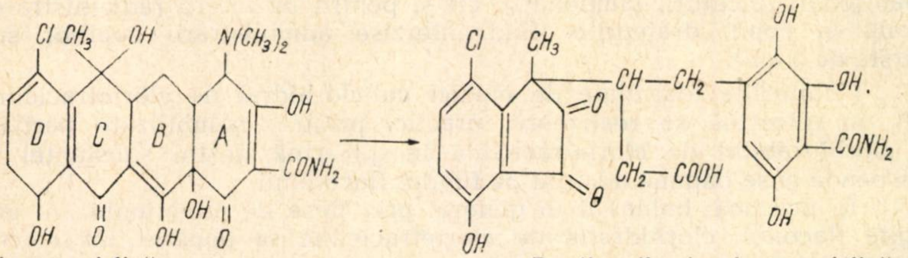
Contribuţii la solubilizarea clorhidratului de clortetraciclină Forme farmaceutice şi durata activităţii antimicrobiene

D. MONCIU, CONSTANŢA VEVERA, V. ECONOMU, ANTONETA ŢĂNOAGĂ

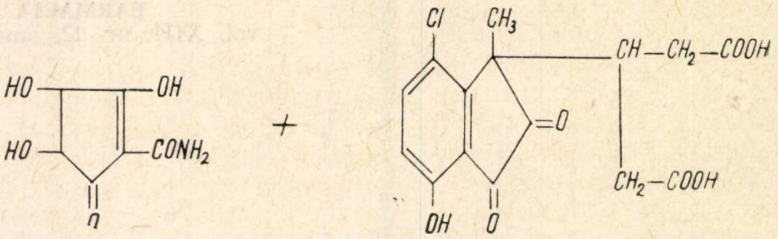
Lucrare efectuată în Laboratorul pentru controlul medicamentului al Oficiului farmaceutic al Capitalei

Cercetările asupra creşterii solubilităţii clorhidratului de clortetraciclină în apă sînt justificate prin faptul că substanţa ca atare are un coeficient de solubilitate sub limita utilă dozelor terapeutice (12). Această caracteristică fizică explică de ce substanţa este prelucrată în general în tehnologia formelor farmaceutice sub formă de suspensii dispersie neuniformă — inferioară dispersiilor moleculare. Structura chimică a clorhidratului de clortetraciclină, după cum este cunoscut, prezintă o instabilitate chimică şi bacteriostatică pronunţată, atît a substanţei sub formă de pulbere, cît şi în soluţie. Factorii principali care produc inactivarea sînt umiditatea, temperatura crescută, prezenţa aerului, pH şi lumina. Pulberea poate fi conservată în medie timp de 3 ani, pe cînd soluţiile în funcţie de factorii amintiţi şi mai ales de pH alcalin şi temperatură se inactivează în timp scurt, de la 15 zile la cîteva minute, cînd apar în soluţii modificări de culoare, de la galben citrin pînă la galben-brun. Prezenţa aerului şi umiditatea o transformă, prin reduceri şi izomerizări, în izoaureochinonamidă inactivă, modificări ce pot fi observate la spectrul de u. v. prin solvarea produsului în prezenţa acizilor organici (3).

Substanţa poate hidroliza acid sau alcalin. Hidroliza acidă conduce la anhidroclortetracilină, iar cea alcalină la desdimentilaminoclortetraciclină, care prin autooxidare conduce mai departe la un derivat de ciclopentanonă şi la o ftalidă prin ruperea celor 4 inele (3, 8, 9, 16).



Clortetraciclină *Desdimetilaminoclortetraciclină*



Ciclopentanonă *Ftalidă*

Procesul hidrolizei alcaline este mult mai complex, schema redată prezentînd numai fazele, intermediară și finală mai caracteristice.

Hidroliza alcalină începe aproximativ de la pH 7,5 prin formarea izoclortetraciclinei inactive (3).

Soluțiile nu pot fi sterilizate fiind termolabile. Astfel o soluție cu pH acid își pierde activitatea la 37° în 24 de ore (3).

Cinetica arată că viteza hidrolizei este activată proporțional cu creșterea pH alcalin. Stabilitatea chimică cea mai avansată a soluțiilor este la pH 2,5—3, dar stabilitatea chimică maximă nu concordă cu pH optim — 6 — al activității bacteriostatice (2).

Baza este amfoteră, solubilă în apă la un pH ce depășește 8,5, solubilă în dioxan, ușor solubilă în alcool metilic, alcool etilic, butanol, acetonă, acetat de etil și benzen; insolubilă în eter și în eter de petrol (16).

Clorhidratul de clortetraciclină, introdus în terapeutică, prezintă solubilități reduse în solvenții utilizați frecvent la receptură.

Încercările de solubilizare a clorhidratului de clortetraciclină au fost îndreptate în trei direcții și anume:

a) Solubilizanți organici — considerați inactivi fiziologic — ca propilenglicolul, în care se solvă 5%, păstrîndu-și activitatea 7 zile (6), solvent neintrodus încă în farmacii, existent la nivel industrial.

b) Solubilizarea cu substanțe tensioactive neionice din grupa polisorbaților, prin formarea de agregate micelare.

c) Solubilizarea în prezența unor substanțe organice cu funcții aminice, de tipul ureei, care dau soluții neutre — o soluție apoasă de 3% uree, solvă 1 g clorhidrat de clortetraciclină (9, 10).

În practică scopul solubilizării este de a se ajunge la concentrații terapeutice, în volume reduse de solvent. Concentrațiile utile terapeutice ale clorhidratului de clortetraciclină în soluții sînt cuprinse între 2 și 4%, atît pentru aplicații externe în special în O.R.L. (badijonări, picături, tamponări), cît și pentru uz intern (administrarea orală la copii, drajeurile fiind interzise administrării copiilor sub vîrsta de 3 ani).

Colutoriile formulate de medici cu clorhidrat de clortetraciclină 3% în glicerină se realizează, practic, printr-o solubilizare parțială a clorhidratului de clortetraciclină în glicerină, restul substanței se suspendă și se depune aderent pe fundul flaconului.

În practică, bolnavul în general prin lipsa de experiență, nu mai agită flaconul, clorhidratul de clortetraciclină se depune, iar efectul terapeutic nu mai este cel scontat.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În prima parte cercetările noastre s-au îndreptat asupra solubilizării clorhidratului de clortetraciclină, cu ajutorul substanţelor existente în farmacii, atît cu tensioactive neionice, cît şi cu substanţe organice cu funcţii aminice, oprindu-ne în special asupra *Tween 20* şi *80* şi a antipirinei, care dă soluţii neutre şi este cunoscută ca solubilizantă a sărurilor de chinină.

Încercările în dietilendiamină şi hexametilentetramină au mărit proporţia de solubilitate a clorhidratului de clortetraciclină peste 10%, dar inactivarea este evidentă la scurt interval prin virarea culorii galbene citrin a soluţiei spre galben-brun, datorită pH alcalin creat de solubilizanţi.

Dintre variantele încercate pentru solubilizarea clorhidratului de clortetraciclină, atît în prezenţa *Tween 20* şi *80,* cît şi a antipirinei formulele stabilite sînt următoarele :

Formula I·

Rp.	Clortetraciclină HCl	0,15 g
	Tween 20	1,00 g
	Apă distilată la	10,00 g
	pH = 4,5—5,0	

Formula II.

Rp.	Clortetraciclină HCl	0,30 g
	Antipirină	0,90 g
	Apă distilată la	10,00 g
	pH = 4,5—5,0	

Formula III.

Rp.	Clortetraciclină HCl	0,30 g
	Antipirină	0,90 g
	Glicerină	5,00 g
	Apă distilată la	10,00 g
	pH = 4,5—5,0	

Tehnica solubilizării a fost următoarea :

Pentru formulele cu *Tween*-uri, se cîntăreşte cantitatea de *Tween* într-un flacon Erlenmeyer, cu 2 g apă, şi se agită uşor circular. După solubilizare, la rece, se adaugă clorhidratul de clortetraciclină, se agită circular pentru a nu spumifica, după care se completează cu apă distilată la greutate, agitîndu-se pînă la solubilizare.

Un inconvenient la solubilizare în prezenţa *tween*-urilor îl constituie spuma abundentă şi persistentă ce se formează la agitare puternică, dar care dispare după 8—10 minute.

Deoarece *Tween 20* prezintă avantajul unei tehnici mult mai simple la solubilizarea clorhidratului de clortetraciclină, s-a renunţat la *Tween 80,* în prezenţa căruia clorhidratul de clortetraciclină se solubilizează greu şi în timp foarte îndelungat. Menţionăm că din cercetările noastre privind solubilizarea clorhidratului de clortetraciclină rezultă că *Tween 80* nu prezintă superioritate faţă de *Tween 20.*

Solubilizarea în prezenţa antipirinei, formulele II şi III, se realizează la fel. Se solvă antipirina în 4 g apă şi în soluţia concentrată se introduce

clorhidratul de clortetraciclină, agitîndu-se cîteva minute şi se completează cu restul de solvent la greutate. Se agită, în continuare, obţinîndu-se o soluţie opalescentă, care se clarifică după aproximativ 30 de minute.

Se realizează astfel soluţii apoase de clorhidrat de clortetraciclină în concentraţii de 1,5% în prezenţa *Tween*-urilor şi de 3% în prezenţa antipirinei.

Formula I cu *Tween 20* poate avea aplicaţii în terapeutică, pentru administrarea orală a antibioticului la copii pînă la 3—4 ani, gustul şi mirosul medicamentului provocat de *Tween* fiind corectat cu adjuvanţi potriviţi.

Formulele II şi III pot avea aplicaţii practice terapeutice în uzul extern, mai ales în O.R.L., sub formă de colutorii 3% — concentraţie prescrisă obişnuit în soluţii destinate mucoasei nazale, în soluţii destinate afecţiunilor auriculare, tamponări etc.

Concentraţia mare de antipirină 9% depăşeşte cu mult doza maximă pentru a putea fi administrată intern, în schimb prezenţa antipirinei în concentraţia din soluţie imprimă soluţiei proprietăţi analgetice şi hemostatice, importante, care, alături de antibiotic, pot fi foarte utile tratamentului în O.R.L.

★

În a doua parte a cercetărilor noastre am urmărit stabilitatea clorhidratului de clortetraciclină în formulele studiate.

Determinarea activităţii antimicrobiene a clorhidratului de clortetraciclină s-a făcut microbiologic prin metoda difuzimetrică în plăci Petri, după F.R. VII (12, 13).

În această determinare am folosit două medii de cultură: mediul de bază şi cel de suprafaţă, preparate după următoarele formule:

a) *Formula mediului de bază*

Agar-agar fibre	20 g
Apă distilată *ad*	1 000 ml
pH după sterilizare = 6,5	

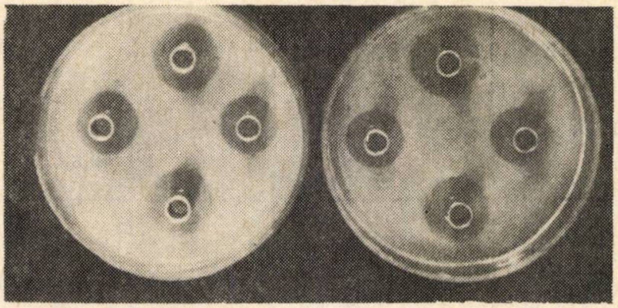
b) *Formula mediului de suprafaţă*

Peptonă	15,00 g
Clorură de sodiu	5,00 g
Glucoză	5,00 g
Asparagină	0,10 g
Acid glutamic	1,00 g
Fosfat monopotasic	0,50 g
Fosfat bipotasic	1,00 g
Agar-agar fibre	20,00 g
Apă distilată *ad*	1 000,00 ml
pH după sterilizare = 7,0	

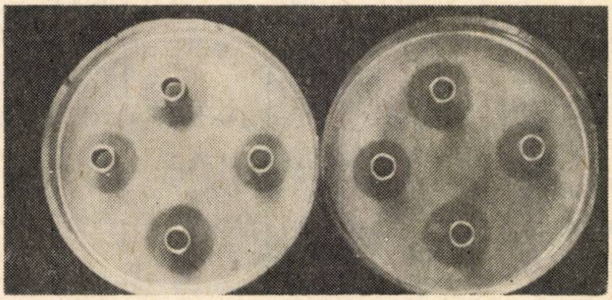
Ca germen test am folosit o suspensie stock de spori *B. subtilis* 2 589, iar ca etalon pentru clorhidratul de clortetraciclină, etalonul naţional primit de la I.C.S.M.C.F.

Menţionăm că în cercetările noastre am folosit clorhidratul de clortetraciclină indigen, produs al Fabricii de antibiotice Iaşi.

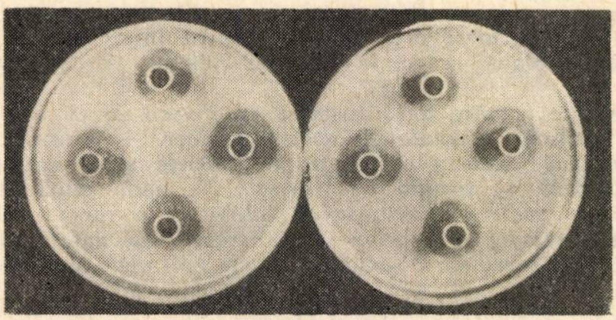
Atît etalonul, cît şi probele de analizat au fost aduse la diluţiile de 1 şi 2 u.i., clorhidrat de clortetraciclină pe ml, în mediu tamponat-fosfat monopotasic 1,36% în soluţie apoasă pH 4,5.



Etalon *Formula I* Probă



Etalon *Formula II* Probă



Etalon *Formula III* Probă

Zonele de inhibiţie dintre etalon şi probă după termostazie la 37°, timp de 24 de ore, sînt aproape egale, după cum reiese şi din figurile 1, 2 şi 3.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul I.

Cantitatea de clortetraciclină HCl găsită

Formula studiată	Timpul de					
	24 de ore		48 de ore		72 de ore	
	U.I.	%	U.I.	%	U.I.	%
Formula I Rp. Aureociclină 0,15 g *Tween 20* 1,00 g Apă distilată *ad* 10,00 g pH = 4,5 – 5,0	1 500 000	100	1 497 000	99,8	1 492 000	99,5
Formula II Rp. Aureociclină 0,30 g Antipirină 0,90 g Apă distilată *ad* 10,00 g pH = 4,5–5,0	3 000 000	100	2 949 900	98,33	2 850 000	95,00
Formula III Rp. Aureociclină 0,30 g Antipirină 0,90 g Glicerină 5,00 g Apă distilată *ad* 10,00 g pH = 4,5–5,0	3 000 000	100	2 947 000	98,25	2 859 000	95,30

DISCUȚIA REZULTATELOR

După cum se constată din tabelul I, considerăm că utilizarea în terapeutică a celor trei formule este valabilă pentru intervalul de 10 zile, cînd activitatea antimicrobiană scade în limitele admise de metodele microbiologice.

Din cercetările noastre am constatat că *Tween 20* ca atare — pe aceleași medii de cultură, infectate cu același germen — prezină o slabă activitate antimicrobiană. Această observație se reflectă și la determinarea activității antimicrobiene la formula cu *Tween 20*, unde după 20 de zile se constată o ușoară creștere a zonelor de inhibiție, în raport cu etalonul. Se pare că această creștere a zonelor de inhibiție s-ar datori unui sinergism între antibiotic și *Tween*, fapt semnalat și în literatura de specialitate (14).

CONCLUZII

1. S-au stabilit trei formule magistrale cu clorhidrat de clortetraciclină, în soluție apoasă, de concentrație 1,5%, în prezența *Tween 20* și 3% în prezența antipirinei, depășindu-se procentul de solubilitate citat de literatură.

Tabelul 1

(în U.I. şi la sută faţă de etalon)

conservare							
5 zile		10 zile		20 de zile		30 de zile	
U.I.	%	U.I.	%	U.I.	%	U.I.	%
1 492 000	99,5	1 495 000	99,7	1 500 000	100,00	1 510 000	100,66
2 794 500	93,15	2 700 000	90,00	2 445 000	81,50	2 139 000	71,30
2 793 000	93,10	2 704 500	90,15	2 422 500	80,75	2 115 000	70,50

2. S-a ajuns în felul acesta, la o concentraţie de clorhidrat de clortetraciclină concordantă cu dozele terapeutice uzuale.

3. Activitatea antimicrobiană a celor trei formule este stabilă timp de 10 zile, rezultatele obţinute pentru acest interval încadrîndu-se în limitele metodelor microbiologice.

BIBLIOGRAFIE

1. x x x — Antibioticele, Ed. medicală, Bucureşti, 1959, p. 108—115.
2. BALŞ M. G. — Antibioticele, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 234
3. BRUNNER R., MAKEK G. — Die Antibiotica, vol. I, 1962, p. 323—345; 467—510.
4. STANCIU N., IONESCU STOIAN, OPARI A. — Note de curs pentru incompatibilităţi farmaceutice, 1958, p. 28—29.
5. STANCIU N., MĂRĂŞOIU GH., CRUCEANU I. — Probleme de practică farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 128.
6. OŢELEANU D., STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, 1960, p. 307.
7. WALLER C. W., FRYTH P. W., HUTCHINGS, WILLIAMS I. H. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, vol. 75, p. 2 023.

8. WALLER C. W., HUTCHINGS B. L., GOLDMAN A. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, vol. 74, p. 4 978.
9. x x x — M.S.P.S., Direcţia generală farmaceutică, Fişe tehnice pentru receptură, 1964, p. 10.
10. x x x — M.S.P.S., Direcţia generală farmaceutică, Fişe tehnice pentru receptură, Cluj, 1963, p. 47.
11. x x x — The Index Merck, ed. a VII-a, 1960, p. 234—251.
12. x x x — Farmacopeea română, ed. a VII-a, 1956, p. 95, 96, 475.
13. x x x — Britisch Pharmacopeia, 1963, p. 177, 1 099.
14. MAXIMESCU N., GRIGORIU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 11, p. 664.
15. BAN I., CIOCĂNELEA V., CZITROM E. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 1.
16. LEBEAU P., JANOT M. M. — Traité de pharmacie chimique, vol. V, 1955—1956, p. 3 877.

Articol intrat în redacţie la 6. VII. 1965.

Indicele de clasificare : 615.779.93.

FARMACIA
vol. XIII, nr. 12, anul 1965

Emulsii cu bromoform 10% pentru receptură

V. ECONOMU

Lucrare efectuată în Farmacia nr. 145, Bucureşti

În activitatea farmaciilor de spitale apar deseori prescripţii, în care unele ingrediente îşi menţin dozele, iar altele apar facultativ în doze variabile, după aprecierea medicului consultant.

Din această grupă menţionăm poţiunile expectorante, în care, pe lîngă formulele tipizate, se prescriu doze variabile de : efedrină, amidopirină, bromoform etc. În cazul substanţelor solubile în apă, nu se ridică probleme deosebite, în schimb, dispersia bromoformului în doze variabile, care depăşesc limita de solubilitate, ridică probleme tehnice, prin repetarea zilnică a aceloraşi operaţii de dispersie greoaie pentru fiecare poţiune în parte.

Frecvenţa acestor forme farmaceutice ca şi eliberarea la timp a unui medicament de cea mai bună calitate ne-a determinat să găsim, mai ales pentru emulsiile cu bromoform, o tehnică de preparare mai practică.

Bromoformul face parte din substanţele medicamentoase prescrise frecvent şi astăzi, acest medicament bucurîndu-se de proprietăţi farmacodinamice remarcabile : sedativ, antispasmodic, anestezic, prescris în tusea cu accese, în tusea convulsivă, în astm, emfizem etc.

Administrarea bromoformului sub formă de emulsie este preferabilă aceleia din soluţii alcoolice în picături, deoarece acestea prezintă riscul supradozării — mai ales la copii.

★

În practica recepturii, dispersia substanţelor insolubile în poţiuni a rămas deocamdată la metoda clasică de dizolvare a substanţei active în ulei şi emulsionare cu gumă arabică sau alte metode adecvate.

Guma arabică se foloseşte şi astăzi pentru emulsiile de tipul U/A destinate uzului intern, prin formarea unui film protector în jurul particulelor uleioase, iar prin hidratarea macromoleculei creează o reţea de agregate micelare, care dă emulsiei o vîscozitate tixotropă, asigurîndu-i o bună stabilitate.

CONSIDERAŢII TEORETICE

Teoriile actuale asupra stabilităţii şi preparării emulsiilor se referă în esenţă, la următorii parametri, de care depinde stabilitatea lor :

— Agentul tensioactiv să echivaleze sau să apropie cît mai mult diferenţele de tensiune superficială şi de interfeţe dintre faze.

— Densităţile fazelor să fie aproximativ egale, diferenţele apreciabile constituind un factor determinant al desfacerii emulsiilor.

— Proporţiile dintre faze influenţează, de asemenea, stabilitatea emulsiei, raportul 40 : 60 dintre faze fiind menţionat ca cel mai convenabil.

— Ionii influenţează stabilitatea emulsiilor atunci cînd utilizăm substanţe tensioactive ionice.

★

În cazul metodei propuse, ţinînd seama de condiţiile enumerate, o problemă o constituie : cantitatea mare şi densitatea bromoformului (D. = 2,84), alegerea unui emulgator potrivit, crearea unei viscozităţi crescute, precum şi urmărirea stabilităţii bromoformului în condiţiile emulsiei, factori de care depinde eficacitatea metodei.

La aplicarea metodei s-a cercetat, în primul rînd, modificarea densităţii soluţiei de bromoform în ulei de floarea soarelui şi de parafină, ajungîndu-se de la densitatea 2,84 — în funcţie de proporţii — la densitatea apropiată de a apei, de 1,12 în ulei de floarea soarelui şi de 1,03 în ulei de parafină. Dizolvarea bromoformului se poate face atît în uleiul de floarea soarelui, cît şi în uleiul de parafină, ţinînd seamă că uleiul de parafină este utilizat în terapeutică pe cale digestivă, în doze mari, ca laxativ. Un inconvenient important îl prezintă ambele uleiuri, prin faptul că au faţă de apă atracţii moleculare foarte slabe, tensiunile lor de interfaţă fiind mari — 50/60 dyne/cm. Guma arabică s-a dovedit a fi indicată, prezentînd o stabilitate bună în timp a emulsiei şi fiindcă nu modifică gustul sau mirosul ca în cazul polisorbaţilor.

Prin mărirea cantităţii de gumă arabică faţă de proporţiile prevăzute de farmacopee s-a creat o viscozitate crescută a emulsiei şi o creştere a stabilităţii prin acţiune mecanică, iar prin păstrarea unei proporţii convenabile între faze s-au realizat, de asemenea, condiţii pentru stabilitatea emulsiei concentrate.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru obţinerea emulsiei stabile la concentraţia de 10% bromoform, a fost necesar să se realizeze următoarele :

— Stabilirea proporţiilor ingredientelor.

— O echilibrare, pe cît posibilă, a raportului dintre densităţile fazelor.

— Crearea viscozităţii crescute în limitele unei manipulări corecte la cîntărire.

— Stabilitatea bromoformului în condiţiile emulsiei pentru un interval de minimum două luni.

Rezultatele obţinute şi observaţiile noastre au condus la următoarele :

Pentru echilibrarea raportului dintre densităţile fazelor, s-au determinat densităţile soluţiilor de bromoform în cele două uleiuri în concentraţii de 10/20 şi 10/30, determinate cu picnometrul. Cifrele obţinute (tabelul I) sînt surprinzător de coborîte faţă de densitatea mare a bromoformului, ajungîn-

du-se la 1,029 pentru proporţia de 10/30 în uleiul de parafină şi 1,118 în cel de floarea soarelui.

Guma arabică în proporţie de 1 : 2 faţă de ulei a dat o viscozitate de consistenţa glicerinei, pe care şi-a păstrat-o în timp, fără a avea tendinţă de separare a fazelor.

Tabelul I

Determinarea densităţilor

Soluţii	Raport	Densitate	Raport	Densitate
Bromoform în ulei de floarea soarelui	10/20	1,304	10/30	1,118
Bromoform în ulei de parafină	10/20	1,092	10/30	1,029

Majorarea cantităţii de gumă peste această cifră prezintă inconvenientul solubilizării incomplete la rece în cantitatea de apă din formulă.

S-au stabilit două formule avînd o diferenţă de viscozitate între ele, ambele la fel de stabile.

Emulsia obţinută după formula a II-a este mai avantajoasă, fiind mai uşor de realizat şi manipulat la cîntărire. Emulsia cu ulei de floarea soarelui prezintă o viscozitate mai redusă faţă de acea cu ulei de parafină.

Obţinerea emulsiei se face după tehnica cunoscută. Într-un pahar Berzelius, se cîntăreşte uleiul, peste care se adaugă bromoformul. Se agită circular pentru dizolvare şi soluţia scursă în mojar se omogenizează cu cantitatea de gumă. Se adaugă 25—30 g apă şi, după obţinerea emulsiei, se transvazează într-o sticlă colorată, spălîndu-se mojarul cu restul de apă în două trei reprize, pînă la obţinerea a 100 g emulsie. Pe flacon se menţionează :

10 g emulsie = 1 g bromoform = 41 de picături
1 g emulsie = 0,10 g bromoform = 4 picături
Data preparării . . . .

La întrebuinţare, se cîntăreşte în flaconul de expediere echivalentul de bromoform prescris şi, prin diluare cu poţiunea respectivă şi agitare circulară, se obţine emulsia corespunzătoare.

Prepararea emulsiei concentrate titrate poate fi utilă în farmaciile care deservesc unităţile sanitare cu specific de pediatrie sau adulţi, unde avem o frecvenţă de formule magistrale cu emulsie de 4—5 ori pe zi, încît emulsia concentrată să poată fi epuizată.

Experienţa a dovedit că emulsia concentrată titrată se poate conserva 2—3 luni fără să apară modificări.

★

Bromoformul oficinal prezintă o stabilitate chimică bună în condiţii de conservare corespunzătoare. Pentru a urmări stabilitatea în timp a preparatului în condiţiile unei emulsii în care există eventualitatea hidrolizei sau oxidării bromoformului, cînd poate apărea acid bromhidric sau formic sau oxibromură de carbon, s-au făcut determinări la intervale de 10 zile, timp de două luni. Dozarea s-a făcut argintimetric după Volhard, comparativ cu sursa de bromoform neemulsionat luat ca martor.

Tehnica adoptată a fost următoarea : 1 g bromoform neemulsionat s-a agitat puternic cu 10 ml apă distilată, după care s-a diluat la 100 ml. S-a dozat, după Volhard, excesul de nitrat de argint N/10 cu sulfocianură, în prezenţa ionului feric. Pentru bromoformul emulsionat s-au luat în lucru 10 g emulsie şi s-au diluat la 100 ml, do-

zîndu-se în aceleaşi condiţii. Rezultatele obţinute (tabelul II) indică erori cuprinse în limitele legale în ambele cazuri, pe tot intervalul urmărit, fapt care demonstrează stabilitatea bromoformului emulsionat pe această distanţă.

Tabelul II

Dozarea bromoformului (după Volhard)

Proba	Interval	Bromoform	NO_3 Ag N/10	Emulsie bromoform 10%	NO_3Ag N/10
1	10 zile	1 g	0,6 ml	10 g	0,5 ml
2	20 „	1 „	0,7 „	10 „	0,6 „
3	30 „	1 „	0,6 „	10 „	0,7 „
4	40 „	1 „	0,5 „	10 „	0,6 ..
5	50 „	1 „	0,7 „	10 „	0,5 „
6	60 „	1 „	0,6 „	10 „	0,6 „

Micile diferenţe se datoresc erorilor de citire şi de cîntărire. Consumul mediu de 0,6 ml NO_3Ag N/10 la dozare, în ambele cazuri rezultă din prezenţa ionilor de brom în bromoform, admisă de farmacopee la reacţiile de puritate, unde prevede o slabă opalescenţă, după etalon, cu 0,5 ml NO_3Ag N/10.

CONCLUZII

Propunerea preparării în oficină a emulsiilor concentrate titrate, cu condiţia consumării lor într-un interval de 2 luni şi asigurarea stabilităţii pot fi utile în raţionalizarea activităţii la receptură. Datele experimentale au demonstrat că formulele stabilite au o aplicabilitate practică. Prin această metodă se realizează economie de timp şi simplificarea muncii la receptură.

BIBLIOGRAFIE

BELKER P. — Emulsions theory and practics, Reinholt Publishing Corporation, New York, 1957.

GORIS ŞI LIOT — Chimie pharmaceutique, Paris, 1960.

NENIŢESCU C. D. — Chimie organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1960.

POPESCU C. şi colab. — Farmacie galenică, Lucrări practice, Ed. medicală, Bucureşti 1964.

POPESCU C. — Tehnologia formelor medicamentoase, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.

OŢELEANU D., STANESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. medicală, Bucureşti, 1959.

STANCIU N., IONESCU-STOIAN P., OPARI A. — Note de curs pentru incompatibilităţi farmaceutice, Ed. medicală, Bucureşti, 1956.

STANCIU N., STANESCU V. — Manual de tehnică farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti 1958.

STANCIU N., MĂRĂŞOIU G., CRUCEANU I. — Probleme de tehnică farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

TRANDAFILOV TR. — Receptura, Sofia, 1964.

ZOTTA V., OŢELEANU D. — Chimie farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1962.

x x x — Farmacopeea Română VII.

Articol intrat în redacţie la 3. IV. 1965.

Indicele de clasificare: 615.782·25-015.3

FARMACIA
vol. XIII, nr. 12, anul 1965

Studiul unor formule magistrale

ŞT. MIHĂESCU, EUGENIA ZARAFU

Asocierea de substanţe care duc la incompatibilităţi nu constituie o greutate, practic, de nerezolvat, ci ea trebuie interpretată cu discernămînt, deoarece implică posibilităţi de remediere prin soluţionări variate.

În lucrarea de faţă prezentăm cîteva formule întîlnite în unitatea noastră şi expunem rezultatul cercetărilor noastre, în scopul de a obţine tehnica de preparare cea mai potrivită.

I. *Rp.*

Thymoli	0,50 g	*Sulfathiasoli*	2,50 g
Iodi	0,50 g	*Sacchari lactici*	2,50 g
Acidi tannici	0,50 g	*Natrii bicarbonici*	2,50 g
Kalii jodati	1,00 g	*Glycerini*	50,00 g

D.S. extern
Pentru badijonaj

Prepararea acestei formule prezintă o serie de dificultăţi, generate de reacţiile chimice care se produc între componente, cu formare de compuşi, greu solubili. De asemenea, solubilitatea limitată a unor substanţe în cantitatea de vehicul prescris necesită respectarea unei anumite ordini de lucru la dizolvarea lor.

Teoretic, substanţele asociate se influenţează reciproc, rezultînd produşi care pot avea valoare terapeutică diferită de cea scontată : taninul şi iodul reacţionează cu formarea unei combinaţii însoţite de eliberarea acidului iodhidric, avînd acţiune iritantă locală asupra mucoasei.

Ca urmare a reacţiei dintre iod şi timol în mediul alcalin şi în prezenţa iodurii de potasiu, se ajunge la derivaţi iodaţi ai timolului, insolubili, ce constau mai ales din diioditimol sau aristol. Funcţia fenolică a timolului conferă nucleului din inelul benzenic proprietatea de a substitui halogeni, în cazul nostru, iodul, dînd produşi iodaţi de tipul aristolilor.

În acelaşi timp, iodul oxidează lactoza — dizaharid reducător —, iar bicarbonatul de sodiu, în prezenţa iodului şi a iodurii de potasiu, duce la formarea de hipoiodit care intervine ca oxidant în reacţii.

Bicarbonatul de sodiu se descompune în mediul acid creat de acidul iodhidric ; degajarea bioxidului de carbon menţine o efervescenţă persistentă. Alte inconveniente rezultă din solubilitatea redusă a sulfatiazolului în cantitatea prescrisă de glicerină şi a iodului care este relativ greu solubil în glicerină (1:100).

Practic, încercările făcute pentru a dizolva sulfatiazolul în glicerină, singur sau asociat cu timolul, au dus la constatarea că timolul favorizează solubilizarea sulfamidei, funcționînd ca un intermediu. Pe de altă parte, prezența iodurii de potasiu în formulă asigură dizolvarea iodului într-o cantitate minimă de apă — 2 g — care se scade din glicerină.

În funcție de ordinea dizolvării ingredientelor din formulă, există 2 variante posibile de preparare.

1. Se dizolvă acidul tanic în glicerină (48 g), pe baia de apă, la aproximativ 60° și se adaugă sulfatiazolul. La cald, soluția este clară, dar la răcire sulfatiazolul se separă parțial. Iodul solubilizat în prezența iodurii de potasiu în 2 g apă, timolul dizolvat separat în cîteva picături de alcool și lactoza au fost adăugate succesiv soluției glicerinate. Bicarbonatul de sodiu introdus treptat a determinat o abundentă degajare de CO_2, iar produsul final prezenta un sediment care se omogeniza greu la agitare.

2. A doua variantă de preparare reprezintă o modificare a primei și permite să se obțină o soluție perfectă.

Peste soluția glicerinată de tanin am adus pulberile de sulfatiazol, lactoză și timol, menținînd-o pe baia de apă pînă la completa dizolvare.

Soluția apoasă de iod iodurat a fost adăugată peste prima și s-a continuat încălzirea la temperatura moderată — aproximativ 40° — luînd precauția de a nu se volatiliza iodul. În acest scop, am folosit un flacon închis cu dop de sticlă. În aceste condiții, timolul formează un complex care nu mai reacționează cu iodul, iar sulfatiazolul se menține în soluție și după răcire. Aciditatea mediului va fi neutralizată de bicarbonatul de sodiu adăugat la sfîrșit, în mici porțiuni, menținînd soluția pe baia de apă pentru a grăbi dispariția efervescenței. Timpul de preparare a fost de jumătate oră.

Preparatul final nu a precipitat la răcire și s-a menținut astfel în timp (circa 2 luni).

II. *Rp.*

Acidi acetylsalicylici	0,30 g
Euphyllini	0,10 g
Natrii nitrosi	0,02 g
Papaverini hydroclorici	0,05 g
Extr. valerianae spiss	0,05 g
Excip. pil. q.s.ut f. pilulae	
d.t.d.Nr.XL	

D.S. Intern
3 pe zi

Acest preparat, în a cărui compoziție intră substanțe solide și moi, prezintă după cîtva timp un aspect modificat, datorită reacțiilor fizice și chimice care intervin între componente și influențează în mod defavorabil calitatea medicamentului prescris. Declanșarea acestor reacții este ajutată de umiditatea și aciditatea introdusă în amestec de extractul de valeriană.

Papaverina hidroclorică influențează eufilina cînd, printr-o reacție de dublu schimb, se formează teofilină și papaverină — bază, iar caracterul acid al clorhidratului de papaverină dispare, fiind neutralizat de alcalinitatea etilendiaminei din eufilină. Reacțiile chimice nu se limitează însă la aceasta : acidul acetilsalicilic disociază acid, putînd descompune nitritul de sodiu în timp.

Remedierea incompatibilităţilor care survin s-ar putea realiza prin tamponarea mediului cu oxid de magneziu în cantitate echimoleculară cu acidul acetilsalicilic sau prin înlocuirea cu un alt derivat salicilic cu reacţie neutră.

Dintre acestea, salicilamida (orto-oxibenzamida) prezintă avantaje faţă de acidul acetilsalicilic, deoarece nu eliberează acid salicilic în stomac după ingerare, fiind mai puţin iritantă pentru mucoasa gastrică ; în ambele cazuri, pilulele vor deveni însă foarte voluminoase.

Cantitatea de oxid de magneziu se determină printr-un calcul stoichiometric.

MODUL DE PREPARARE :

Varianta I: Am înlocuit acidul acetilsalicilic cu cantitatea echivalentă de salicilamidă, cerînd avizul medicului pentru substituirea practicată. Procedînd astfel, evităm descompunerea nitritului de sodiu ; totuşi, ca măsură de precauţie se poate adăuga oxid de magneziu în cantitate egală cu jumătate din greutatea nitritului de sodiu, pentru a proteja substanţele care pot reacţiona şi a menţine stabilitatea principiilor active.

Stoichiometric, se calculează cantitatea corespunzătoare de salicilamidă :

Acid acetilsalicilic	Salicilamidă
180,15	137,13
12,00	9,13

12 g acid acetilsalicilic se înlocuiesc cu 9,13 g salicilamidă.

Ordinea de lucru este următoarea :

Se triturează oxidul de magneziu cu papaverină hidroclorică şi extractul de valeriană, se adaugă eufilina, salicilamida şi la urmă nitritul de sodiu. Volumul pilulelor fiind mare, s-ar putea prelucra pulberea în caşete.

Varianta a II-a: Se separă acidul acetilsalicilic şi papaverina şi se prelucrează în caşete. Eufilina, extractul de valeriană şi oxidatul de magneziu se triturează împreună şi se adaugă la urmă nitritul de sodiu. Cu pulberea obţinută se prepară pilulele. Inconvenientul acestei metode constă în eliberarea medicamentului în două forme farmaceutice.

III. *Rp.*

Acidi salicylici	0,50 g
Jodi	0,25 g
Sulfuris praecipitati	2,00 g
Zinci oxydati	5,00 g
Ammonii ihthiosulforici	2,00 g
Vaselini	25,00 g

D.S. Extern

Dificultatea tehnică la prepararea acestui unguent o constituie încorporarea iodului, care reacţionează cu oxidul de zinc, formînd iodura de zinc (ZnI_2) ; de asemenea, iodul este incompatibil cu ihtiolul, iar acidul salicilic în prezenţa oxidului de zinc se transformă în salicilat de zinc.

Pentru a preveni aceste fenomene care duc la scăderea calităţii medicamentului, am căutat să solubilizăm iodul într-un solvent care să evite sau să întîrzie producerea reacţiilor nedorite. Mediul apos în care s-ar putea dizolva iodul prin intermediul iodurilor alcaline este net defavora-

bil, deoarece se formează iodura de zinc colorată în galben-brun și se pune în libertate acid iodhidric. Cu toate că ihtiolul maschează această colorație, este preferabil să evităm aceste procese care modifică acțiunea terapeutică a principiilor active.

În acest scop, am recurs la o metodă de izolare a iodului, folosind ca solvent un ulei gras, care constituie o barieră de contact.

Pentru a obține un preparat stabil, s-ar putea face inițial reacția între acid salicilic și iod cu oxid de zinc, în prezență de alcool, încălzind ușor la 40—50°. Preparatul obținut astfel se conservă un timp mai îndelungat.

TEHNICA DE LUCRU

Se poate prepara unguentul după 2 variante :

1. Acidul salicilic, sulful și oxidul de zinc fin pulverizate se transformă în unguent cu vaselina ; iodul se dizolvă separat în cîteva picături de ulei vegetal și peste această soluție se aduce treptat unguentul de mai sus. Ihtiolul se adaugă la urmă în mici porțiuni. Se obține un unguent omogen.

2. Acidul salicilic și iodul dizolvate în 5 g alcool se mențin pe baia de apă la temperatură moderată (40—50°) în timp ce se adaugă oxidul de zinc. Produsul rezultat se amestecă cu vaselina în care s-a încorporat sulful, iar la urmă ihtiolul.

IV. *Rp.*

Acidi phenylaethylbarbiturici	1,00 g
Papaverini hidrochlorici	0,25 g
Euphyllini	1,00 g
Extr. passiflorae fl.	15,00 g
Extr. secalis corn. fl.	15.00 g
T-rae crataegi	30,00 g
T-rae valerianae	30,00 g
Sirupi codeini	50,00 g
Sirupi belladonnae	50,00 g
Sirupi menthae	100,00 g
Aqua melissae	100,00 g

D.S. Intern
2 linguri pe zi

Prepararea într-o singură formă farmaceutică a medicamentului de mai sus ridică o serie de probleme greu de rezolvat.

Cu excepția acidului feniletilbarbituric, toate substanțele solide din formulă sînt solubile, însă la asocierea lor se produc precipitate. Extractele fluide și tincturile în contact cu apa de melisă se tulbură și precipită, datorită schimbării concentrației alcoolice. Eufilina creează un pH alcalin, la care este sensibil clorhidratul de papaverină, precipitînd atît papaverina-bază, cît și teofilina din eufilină. Acidul feniletilbarbituric, greu solubil în vehiculul folosit, nu poate fi înlocuit cu derivatul sodic, deoarece disocierea sa ar contribui la creșterea alcalinității mediului. Dificultățile acestea ar putea fi înlăturate dacă am elibera medicamentul sub formă de suspensie, transformînd clorhidratul de papaverină în papaverină-bază cu ajutorul bicarbonatului de sodiu și înlocuind luminalul acid, care depășește doza maximă pentru 24 de ore, cu cantitatea echivalentă (1,10) a derivatului sodic solubil.

Prescripţia se poate executa în mai multe moduri.

Varianta I: Se eliberează medicamentul sub formă de suspensie, folosind ca agent de dispersie mucilagiul de gumă arabică, în concentraţie de 5%, după ce în prealabil am transformat papaverina hidroclorică în papaverină—bază cu ajutorul bicarbonatului de sodiu, luînd pentru 0,25 g clorhidrat de papaverină cantitatea echivalentă de 0,06 bicarbonat de sodiu, conform calculelor stoichiometrice şi am folosit luminal sodic, 1,10 g în locul luminalului acid.

Varianta a II-a. Medicamentul se poate prepara în 2 soluţii, din care se va administra consecutiv cîte o lingură din fiecare flacon. Pentru a menţine concentraţia din formulă, vehiculul va fi adus la acelaşi volum în ambele soluţii.

Soluţia nr. 1		*Soluţia nr. 2*	
Luminal sodic	1,00 g	Papaverină hidroclorică	0,25 g
Eufilina	1,00 g	Extract de floare de secară cornută	15,00 g
Extract de pasiflora	15,00 g	Tinctură de valeriană	30,00 g
Sirop de codeină	50,00 g	Tinctură de *Crataegus*	30,00 g
Sirop de mentă	100,00 g	Sirop de beladonă	50,00 g
Apă de melisă	225,00 g	Apă de melisă	265,00 g

În soluţia nr. 2 s-ar putea înlocui solventul cu alcool de 70°, care ar remedia aspectul tulbure al soluţiei. În acest caz se reduce volumul şi se administrează sub formă de picături, dar acţiunea farmacodinamică va fi influenţată prin mărirea concentraţiei alcoolice.

Varianta a III-a: Se prevede efectuarea prescripţiei în 2 forme farmaceutice diferite : soluţie şi caşete.

Eufilina, papaverina şi luminalul se prelucrează în caşete, iar restul componentelor în amestec lichid.

V. *Rp.*

Calcii chlorati	15,00 g
Acidi benzoici	5,00 g
Acidi phosphorici officinalis	10,00 g
Hexamethylentetramini	20,00 g
Sirupi citri	50,00 g
Aqua distillatae	

D.S. Intern
4 linguriţe pe zi

Prepararea acestui medicament prezintă dificultăţi serioase. Primul inconvenient este produs de acidul benzoic : este greu solubil în apă (1:400), mai uşor la cald (1:25), nu poate fi menţinut în soluţie după răcirea ei.

La asocierea celorlalte ingrediente survin reacţii de descompunere şi de precipitare, ceea ce constituie un obstacol la executarea reţetei într-un singur flacon.

În prima fază, clorura de calciu, în prezenţa acidului fosforic, precipită cu formare de fosfat tribazic de calciu, care se redizolvă apoi în exces de acid fosforic, cînd rezultă parţial fosfat monobazic, biacid. Acesta

reacţionează cu urotropina, care este incompatibilă cu acizi şi săruri acide şi se descompune în formaldehidă şi amoniac.

Mirosul formolului este perceptibil la scurt timp după preparare şi se accentuează progresiv.

Deşi eficacitatea terapeutică a urotropinei este legată de eliberarea formaldehidei în organism, nu se poate anticipa reacţia la preparare.

Pentru a evita acest neajuns şi bazaţi pe proprietatea urotropinei de a forma combinaţii cu unii acizi organici slabi, cum sînt acizii camforic, anhidrometilencitric, am încercat să obţinem un benzoat de urotropină, făcînd să acţioneze cantităţi echimoleculare de acid benzoic asupra urotropinei în soluţie apoasă concentrată, la temperatură moderată. A rezultat solubilizarea acidului benzoic, dar şi în aceste condiţii disocierea acidă provoacă descompunerea urotropinei.

Literatura de specialitate menţionează că acidul benzoic utilizat per-oral, pentru a investiga funcţia hepatică, poate fi înlocuit cu sarea sa sodică, care se scindează în organism, eliberînd acid benzoic (Gilman). Aceasta ne-a sugerat aplicarea substituirii în formula noastră, procedeu care ar rezolva şi problema solubilizării acidului benzoic. Şi în acest caz urotropina trebuie separată de fosfatul acid de calciu şi de siropul de lămîie, ceea ce ne obligă să preparăm medicamentul în 2 soluţii separate. Una va conţine clorura de calciu, urotropina şi benzoatul de sodiu, cealaltă componentele acide. Chiar la acest mod de preparare poate avea loc precipitarea benzoatului de calciu, dacă nu luăm anumite măsuri de precauţie. În altă variantă, care menţine acidul benzoic, remedierea se poate obţine prin suspendarea acidului benzoic în amestecul de acid fosforic şi sirop citri ; urotropina şi clorura de calciu se asociază în soluţia nr. 2.

După cum am arătat mai sus, prepararea formulei într-un singur flacon este practic imposibilă, deoarece, în oricare din variante, mediul acid menţinîndu-se, urotropina se descompune.

Dăm mai jos cele 2 metode care ni s-au părut cele mai potrivite.

Metoda I. Flaconul nr. 1 conţine suspensia de acid benzoic. Pentru a o prepara am folosit ca agent de dispersie mucilagiul tragacanta, în cantitate de 5% faţă de vehicul.

Acidului benzoic fin pulverizat prin intermediul alcoolului şi triturat cu mucilagiul i s-a adăugat sirop citri, apa şi acidul fosforic. Se obţine o suspensie care se omogenizează uşor la agitare.

În flaconul nr. 2 dizolvăm în apă urotropina alături de clorura de calciu şi aducem volumul total la 250 ml. Se administrează succesiv din ambele flacoane.

Metoda a II-a are ca principiu substituirea acidului benzoic cu benzoat de sodiu.

Primul flacon conţine amestecul de acid fosforic, sirop citri şi apă, completînd la volumul de 250 ml, al doilea flacon, clorura de calciu, benzoatul de sodiu şi urotropina, dizolvate în apă, aducînd la acelaşi volum.

Printr-un calcul stoichiometric determinăm cantitatea de benzoat de sodiu, echivalentă cu acidul benzoic :

la 5 g acid benzoic corespund 5,90 g benzoat de sodiu.

Deoarece benzoatul de sodiu în prezenţa clorurii de calciu formează benzoat de calciu, a cărui solubilitate în apă este de circa 5%, trebuie să lucrăm cu soluţii separate.

În acest scop, dizolvăm urotropina în 3 g apă care conţine 15 g clorură de calciu. În soluţii concentrate de clorură de calciu, urotropina formează o sare dublă avînd formula :

$$Cl_2\ Ca\ (CH_2)_6N_4 — 2\ H_2O$$

Clorura de calciu şi de hexametilentetramină greutate moleculară = 398 uşor solubilă în apă şi cu proprietăţi diuretice energice. În restul vehiculului apos am dizolvat benzoatul de sodiu şi peste această soluţie am adus soluţia de urotropină şi clorura de calciu, agitînd mereu.

În aceste condiţii, benzoatul de calciu format este solubil şi se menţine ca atare în timp, deoarece este în limita coeficientului de solubilitate.

Articol intrat în redacţie la 20.X.1964.

Indicele de clasificare : 615—012

RECENZII

PRÉCIS D'HYDROLOGIE (MANUAL DE HIDROLOGIE)

Prof. **A. Morette** (Facultatea de farmacie, Paris)
Ed. Masson, Paris, 1965

Deoarece în programa învăţămîntului nostru farmaceutic nu este prevăzută disciplina de hidrologie, disciplină care are o deosebită importanţă pentru farmacist, socotesc foarte util şi interesant să prezint cititorilor revistei valoroasa lucrare a profesorului Morette.

Prefaţa este scrisă de prof. R. Fabre, membru al Institutului Franţei, preşedinte de onoare al Academiei de medicină şi decan onorar al Facultăţii de farmacie din Paris.

Cartea a fost tipărită sub supravegherea prof. M. Janot, director al Colecţiilor de „precis"-uri din Editura Masson et Cie, care a realizat, într-un timp foarte scurt, tipărirea a numeroase cursuri ale colegilor săi de la Facultatea de farmacie din Paris sub această formă.

Interesanta lucrare însumează 523 de pagini şi este executată, din punct de vedere tipografic, ireproşabil, pe hîrtie de calitate superioară şi cu o copertă foarte atrăgătoare.

Valoroasa lucrare cuprinde, în afara preliminariilor, cunoaşterea apei, consideraţii istorice şi obiectul hidrologiei, cinci părţi şi anume :

Prima parte tratează despre principalele etape ale ciclului apei, apa atmosferică şi noţiuni de climatologie, apa din sol şi subsol, cu noţiuni de hidrologie, precum şi poluarea apelor.

Partea a doua redă în amănunt analiza apelor, prelevarea probelor, caracterele organoleptice ale apei, determinările fizice şi fizico-chimice, analiza bacteriologică şi descrierea unor microorganisme ale apei, încheindu-se cu rezultatele analizei.

În partea a treia sînt tratate apele de alimentare, cu descrierea diferitelor izvoare, caracteristicile acestor ape, aducţiunea lor, tratamentul şi legislaţia apelor potabile.

Partea a patra se ocupă de apele din industrie, fiind descrise toate problemele puse de nevoile industriale şi mijloacele lor de rezolvare.

În sfîrşit, partea a cincea descrie apele termominerale. Aici sînt cuprinse : originea apelor termominerale, caracteristicile acestora, clasificarea şi utilizarea lor, precum şi principalele staţiuni termale din lume, în care sînt incluse şi staţiunile termale din ţara noastră.

Ultimul capitol al părţii a cincea conţine legislaţia apelor termominerale.

Întreaga lucrare este scrisă într-un stil foarte clar şi curgător şi cu deosebită competenţă, ea fiind rezultatul unei munci fructuoase reprezentînd ani de zile în specialitate şi în învăţămîntul farmaceutic —, autorul posedînd un foarte bogat bagaj de cunoştinţe în domeniul fizicii şi al chimiei, precum şi studii de specialitate în U.S.A.

Manualul poate fi de mare folos nu numai corpului farmaceutic şi hidrologilor, dar şi tuturor acelora care au nevoie să se documenteze în acest domeniu (medici, chimişti etc.).

Ţin să adaug că autorul este un prieten fidel al ţării noastre, pe care a vizitat-o în cursul anului 1964; a ţinut cîteva conferinţe de specialitate la Bucureşti şi Timişoara, după care a vizitat unele din staţiunile noastre balneare.

Prof. N. I. Ioanid

STEINBICHLER'S LEXICON FÜR DIE APOTHEKENPRAXIS IN SIEBEN SPRACHEN (LEXICONUL STEINBLICHER PENTRU PRACTICA FARMACEUTICĂ.

Govi-Verlag G.M.B.H. — Pharmazeutischer verlag Frankfurt/Main, 1963, p. 480.

Acest dicţionar a fost întocmit de Eveline Steinbichler şi este adresat farmaciştilor practicieni. Sînt expuşi termenii cei mai curenţi folosiţi în practica de farmacie în şapte limbi: germană, engleză, franceză, spaniolă, italiană, greacă şi rusă. Consultarea se poate face cu mare uşurinţă. Cuvintele sînt prezentate clar, respectîndu-se regulile de ortografie cele mai recente. Lucrarea a fost alcătuită ţinîndu-se seama de necesitatea utilizării formelor lexicale care au mai mare circulaţie. La partea engleză sînt menţionate unele particularităţi lingvistice ale ortografiei americane, iar din ortografia greacă au fost preferate formele cele mai folosite.

Termenii tehnici au fost prezentaţi şi explicaţi în funcţie de utilizarea curentă. Se face o înşirare alfabetică, mai întîi a cuvintelor germane care sînt traduse în limbile engleză, franceză, spaniolă, italiană, greacă şi rusă. Urmează apoi părţi de sine stătătoare, care încep cu prezentarea cuvintelor în limbile engleză, franceză, spaniolă şi italiană, după care este făcută traducerea în celelalte şase limbi. Nu există un registru alfabetic separat pentru cuvintele din limba greacă şi rusă.

Se dau traduceri directe sau explicaţii simple fără sensuri multiple, ceea ce evită confuziile. În paranteză sînt date, uneori, unele indicaţii privind originea, forme asemănătoare etc. Cuvintele care au două sensuri sînt tratate separat. La sfîrşit un scurt capitol prezintă expresiile cele mai folosite în activitatea zilnică a farmacistului, cum sînt cele care se referă la administrarea şi manipularea formelor farmaceutice. Acestea pot constitui un ghid de conversaţie cu bolnavii. Lucrarea poate servi pentru practica profesională, dîndu-se posibilitatea exercitării profesiunii şi în condiţiile contactului cu bolnavi sau medici de alte naţionalităţi. În acelaşi timp, lucrarea poate fi utilă şi pentru documentarea de specialitate, fiecare alfabet autonom cuprinzînd circa 2 500 de cuvinte.

Dicţionarul are format $21 \times 29,7$, este legat în pînză şi se distinge printr-o prezentare grafică excelentă.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIII, nr. 12, anul 1965

Elemente privind dezvoltarea şi repartizarea teritorială a unităţilor farmaceutice

Z. FÎRŞIROTU, O. LUDU, ANA ROSENBLAT, MARIA DOBROVICI, E. GHEORGHIU, GH. MĂRĂŞOIU

Lucrare efectuată în Laboratorul de cercetări şi organizare farmaceutică din I.C.S.M.C.F., Bucureşti

Problema dezvoltării şi repartiţiei teritoriale a farmaciei este o problemă care preocupă atît ţara noastră, cît şi alte multe ţări, îndeosebi ţările din sistemul socialist mondial.

În literatura de specialitate din R. S. Cehoslovacă, U.R.S.S., R. P. Ungară, R. P. Bulgară etc. se semnalează această preocupare, dar nu se arată metoda de cercetare, deşi se prezintă unele date. Problema dezvoltării şi repartiţiei teritoriale a farmaciei în ţara noastră a constituit propriu-zis o problemă de stat după 23 August 1944 şi mai ales după înfăptuirea naţionalizării reţelei farmaceutice din 1949 şi 1953.

Analizînd situaţia repartiţiei teritoriale a farmaciei, s-a stabilit principiul organizatoric : 1 farmacie la aproximativ 10 000 de locuitori, care s-a aplicat la naţionalizarea farmaciilor din mediul urban şi centrele muncitoreşti.

Farmacia socialistă îşi desfăşoară activitatea de asistenţă cu medicamente, pînă în prezent, pe baza principiilor organizatorice stabilite şi aplicate la naţionalizarea sectorului farmaceutic (1949) din mediul urban şi centrele muncitoreşti.

Este îndeobşte cunoscut că farmacia socialistă se găseşte la nivel superior în comparaţie cu farmacia particulară, atît în ceea ce priveşte asistenţa cu medicamente, cît şi ca unitate sanitară dezvoltată.

Însă, în condiţiile luptei pentru desăvîrşirea construcţiei socialiste, în faţa sectorului farmaceutic se ridică sarcini noi.

Aceste sarcini implică rezolvări care să asigure condiţii pentru introducerea tehnicii noi în unităţile farmaceutice, „corespunzătoare profilului societăţii socialiste". De aceea, dezvoltarea calitativă a unităţilor farmaceutice şi repartiţia teritorială mai judicioasă trebuie să ţină seama şi de noul profil pe care-l iau oraşele, ca rezultat al noilor construcţii, al noilor reaşezări şi a dezvoltării lor.

METODA DE CERCETARE

Studiul eficienţei actualei dezvoltări şi a repartiţiei teritoriale a farmaciilor din mediul urban este strîns legat de indicatorii sintetici şi interpretarea tehnică a datelor obţinute pe bază de metode statistice-matematice.

Indicatorii sintetici sînt : producţia de reţete, populaţia, teritoriul, numărul de farmacii, numărul de circumscripţii medicale urbane.

TEHNICA DE LUCRU

A. *Stabilirea cadrului de desfăşurare a cercetării.*

B. *Studierea indicatorilor sintetici.*

A. La stabilirea cadrului de cercetare s-a avut în vedere ca elementele studiate să fie reprezentative şi într-un număr suficient faţă de total.

Cadrul de cercetare în care s-a desfăşurat activitatea noastră a fost fixat asupra unui număr de 10 regiuni, cu oraşele respective, plus două oraşe de interes general, numărul de farmacii de circuit deschis, populaţia, numărul de reţete magistrale executate timp de un an (1962) şi teritoriul urban din aceste regiuni, după cum se vede în anexa nr. 1.

Din datele cuprinse în anexa nr. 1, reiese cum cadrul de cercetare reprezintă peste 60% din totalul elementelor, fapt care corespunde celui mai reprezentativ eşantion.

Pe zone geografice, materialul documentar luat ca eşantion se grupează aşa cum se arată în anexa nr. 2.

După cum se observă, materialul documentar este extrem de diferenţiat şi această diferenţiere a impus necesitatea cercetării complexe şi a elaborării unor metode specifice, care să asigure rezultatelor certitudinea valorii tipice de eşantion, criteriu eficient optim în soluţionarea problemei date [1].

B. Pentru cercetarea eficienţei actualei dezvoltări şi repartiţii teritoriale a farmaciilor din mediul urban, s-au studiat următorii indicatori :

a) producţia de reţete anuală ; b) populaţia ; c) teritoriul (în km^2) ; d) numărul de farmacii ; e) numărul de circumscripţii medicale urbane şi corelaţia dintre aceşti indicatori.

Din studiul primilor 4 indicatori se constată că numărul total de oraşe din cele 12 regiuni este de 118, fiindcă aşezate pe o suprafaţă teritorială de 9 661 km^2 şi cu o populaţie de 4 124 024 de locuitori. În cadrul acestor oraşe, funcţionează 390 de farmacii, care realizează o producţie medie pe an de 4 513 472 de reţete magistrale.

Dispersia absolută a farmaciilor revine la : 1 farmacie la 10 574 de locuitori, iar pe regiuni, această dispersie variază, în medie, în-

---

[1] Materialul documentar necesar a fost preluat după cum urmează :
— De la Direcţia generală farmaceutică, numărul de farmacii urbane şi numărul mediu lunar de reţete magistrale la 31. XII. 1962.
— De la Direcţia generală de statistică, numărul oraşelor, populaţia şi suprafaţa teritorială.
— Institutul de ştiinţe economice „V. I. Lenin" ne-a furnizat un material documentar bibliografic, cu aplicaţiile economice (industrie şi comerţ).

tre 1 farmacie la 8 933 de locuitori (Regiunea Crişana) şi 1 farmacie la 12 885 de locuitori (Regiunea Iaşi).

Dispersia absolută a farmaciilor, raportată la suprafaţa teritorială urbană, revine la 1 farmacie la 24,7 km^2, în medie, la toate regiunile luate în studiu, iar pe regiuni, dispersia minimă revine la 3,5 km^2 în Oraşul Bucureşti şi dispersia maximă, 1 farmacie la 135,8 km^2 în Regiunea Dobrogea.

Aceasta arată *o dispersie teritorială disproporţionată.*

Disproporţia se observă şi la populaţia care revine unei farmacii faţă de teritoriul urban, respectiv densitatea din regiunile luate în studiu. Astfel, densitatea variază între 66 de locuitori/km^2 în Regiunea Dobrogea şi 3 499/km^2 în Oraşul Bucureşti. Pentru restul regiunilor, densitatea variază între 184 de locuitori/km^2 (Regiunea Mureş Autonomă Maghiară) şi 795 de locuitori/km^2 (Regiunea Iaşi); *va trebui să ţinem seama de această constatare în stabilirea gradului de farmacie — problemă strîns legată de densitate — la repartiţia teritorială a farmaciilor.*

Din analiza statistică-matematică a indicatorilor sintetici *(a, b, c, d)* s-a stabilit atît dispersia absolută a farmaciilor, strîns legată de numărul de locuitori şi repartizarea teritorială pe suprafaţă (km^2), cît şi coeficientul de variaţie al abaterilor medii de la medie (%) în variaţiile *a, b, c, d.*

Din analiza coeficientului de variaţie al abaterilor medii se constată că abaterile sînt mari, variind la *a* (producţie în reţete magistrale) între 27 şi 65, la *b* (populaţie) între 60 şi 1 124, la *c* [teritoriu (km^2)] între 18 şi 274, la *d* (numărul farmaciilor) între 15 şi 54.

Din analiza completă a acestor indicatori s-a ajuns la concluzia că în actuala formă de existenţă a farmaciilor, după gradul şi numărul lor (repartizate după populaţie), revine 1 farmacie la 10 574 de locuitori; ea nu corespunde, în sensul că 1 farmacie la 10 574 de locuitori nu poate satisface în condiţii optime asistenţa cu medicamente, exprimată în reţete magistrale. Datele obţinute demonstrează că o farmacie trebuie să revină în medie la 10 004 locuitori.

Aceasta ar însemna că de la cele 390 de farmacii (luate în studiu) să se ajungă la 451 de farmacii, deci cu 61 de farmacii în plus.

Pentru a vedea ce ar reprezenta mărirea numărului de farmacii, conform actualelor repartiţii pe grade, este suficient să luăm cîteva exemple, pe care le prezentăm în tabelul I.

Analizînd datele de mai sus, reiese că farmaciile de gradul I reprezintă 4,3%; cele de gradul al II-lea, 22,7%; de gradul al III-lea, 49,0%; iar de gradul al IV-lea, 24,0%.

Reunind datele farmaciilor de gradul I şi al II-lea constatăm că ele reprezintă 27,0% (4,3+22,7), iar farmaciile de gradul al III-lea şi al IV-lea, 73% (49,0+24,0).

Dacă creşterea numerică va urma actualei repartiţii pe grade, înseamnă că ea va reprezenta 27% pentru farmaciile de gradul I şi al II-lea şi 73% pentru farmaciile de gradul al III-lea şi al IV-lea.

O astfel de creştere a numărului de farmacii va aduce, fără îndoială, o îmbunătăţire a accesibilităţii cu medicamente a popu-

lației, dar ea nu va atinge nivelul calitativ al dezvoltării rețelei de farmacii, ci numai pe cel cantitativ.

Pentru analiza celui de-al cincilea indicator menționat în metoda de cercetare, punctul *(d)*, numărul de circumscripții medicale

Tabelul I

Repartiția farmaciilor pe grade

Oraș reședință de regiune	Numărul farmaciilor în prezent, pe grade			
	I	al II-lea	al III-lea	al IV-lea
Craiova	1	1	7	3
Baia Mare	—	1	1	2
Tg. Mureș	1	1	4	1
Oradea	1	1	3	7
București	3	31	60	24
Ploiești	1	2	5	2
Total general (cifre absolute)	7	37	80	39
Total general (%)	4,3	22,7	49	24

urbane, este necesar să facem o corelație cu numărul de populație și numărul de farmacii. Considerăm că repartiția teritorială a farmaciilor trebuie să urmeze repartiția circumscripțiilor sanitare urbane, în vederea unei eficiente accesibilități cu medicamente a populației, strîns legată de asistența medicală, care determină această necesitate.

Ținînd seama că rezultatele studiului celor patru indicatori au demonstrat că actuala repartiție a unei farmacii la numărul mediu de locuitori nu este corespunzătoare, pentru a evita dezvoltarea cantitativă a farmaciilor, preconizăm următorul criteriu de dezvoltare și repartiție teritorială: asigurarea corelării asistenței medicale prin circumscripția sanitară cu asistența cu medicamente prin farmacie, în cadrul „teritoriul farmaceutic urban".

Teritoriul farmaceutic urban va avea la bază numărul de circumscripții sanitare urbane; numărul populației; numărul de farmacii.

Cu cît „teritoriul farmaceutic urban" va fi alcătuit din mai multe circumscripții sanitare urbane, cu atît numărul farmaciilor va crește.

Creșterea numărului farmaciilor *nu* se va face mecanic, *ci calitativ*, în sensul că se va ține seama de numărul farmaciilor necesare și *gradul de farmacii.*

Numărul și gradul aproximativ al farmaciilor pe „teritoriul farmaceutic urban" vor fi stabilite după cum se arată în tabelul II.

Din analiza datelor de mai sus reiese că numărul de farmacii de gradul I și al II-lea crește, atingînd proporția de 54%, față de aproximativ 30% cît reprezintă în prezent farmaciile de gradul I și al II-lea, din cele 12 regiuni luate în studiu, iar farmaciile de

Tabelul II

Repartiţia pe „teritoriul farmaceutic urban" a farmaciilor după numărul de circumscripţii sanitare urbane şi numărul locuitorilor

Denumirea teritoriului	Numărul circumscripţiilor sanitare urbane cuprinse	Numărul de locuitori	Numărul farmaciilor pe grade				Totalul farmaciilor
			I	al II-lea	al III-lea	al IV-lea	
Teritoriul farmaceutic I urban	pînă la 2	pînă aproximativ 11 600	—	—	1	—	1
Teritoriul farmaceutic al II-lea urban	„ 4	25 000	—	—	1	1	2
Teritoriul farmaceutic al III-lea urban	„ 6	34 000	—	—	2	1	3
Teritoriul farmaceutic al IV-lea urban	„ 8	45 000	1	—	2	—	3 4
Teritoriul farmaceutic al V-lea urban	„ 10	56 000	1	—	2	1	
Teritoriul farmaceutic al VI-lea urban	„ 12	67 500	1	1	2	1	5
Teritoriul farmaceutic al VII-lea urban	„ 14	79 000	1	1	3	1	6
Teritoriul farmaceutic al VIII-lea urban	„ 16	90 000	1	2	3	1	7
Teritoriul farmaceutic al IX-lea urban	„ 18	101 000	1	2	4	1	8
Teritoriul farmaceutic al X-lea urban	„ 20	113 000	2	2	3	1	8
Teritoriul farmaceutic al XI-lea urban	„ 25	140 000	2	3	4	—	9
Teritoriul farmaceutic al XII-lea urban	„ 30	170 000	2	4	6	—	12
Teritoriul farmaceutic al XIII-lea urban	„ 35	197 000	3	4	6	—	13
Teritoriul farmaceutic al XIV-lea urban	„ 40	225 000	3	5	6	—	14
Teritoriul farmaceutic al XV-lea urban	„ 45	254 000	3	5	7	—	15
Teritoriul farmaceutic al XVI-lea urban	„ 240	354 000	19	30	41	—	90

gradul al III-lea şi al IV-lea 46%, faţă de aproximativ 70% cît este în prezent.

Aplicînd principiile cuprinse în tabelul II la oraşele reşedinţă de regiune (luate în studiu), vom avea, aproximativ, următoarea repartiţie teritorială pe grade de farmacii, ţinînd seama de numărul de circumscripţii sanitare şi de numărul populaţiei (anexa nr. 3).

Din analiza datelor din anexa nr. 3 reies următoarele :

1. Numărul farmaciilor din oraşele regionale este de 102, iar după metoda de repartiţie teritorială, în strînsă corelaţie cu circumscripţia sanitară şi numărul populaţiei, va fi de 82, respectiv cu 20 de farmacii mai puţin.

2. Numărul farmaciilor din Oraşul Bucureşti este de 118, iar după aplicarea metodei din această lucrare va fi de 90, respectiv cu 28 de farmacii mai puţin.

3. Deşi numărul de farmacii scade, creşte calitatea farmaciilor, deoarece în Bucureşti, de pildă, se prevăd :

— 19 farmacii de gradul I, în loc de 3 ;

— 30 de farmacii de gradul al II-lea în loc de 31 ;

— 41 de farmacii de gradul al III-lea în loc de 60 ;

— nici o farmacie de gradul al IV-lea în loc de 24.

Aplicînd aceste criterii, în mod practic farmaciile din Bucureşti de gradul I şi al II-lea vor înregistra o creştere în medie de 44% (la farmacia de gradul I creşterea va fi de 533%), iar la farmaciile de gradul al III-lea şi al IV-lea ponderea va scădea cu 49%.

Dacă luăm un alt exemplu, oraşul Craiova, actualmente numărul farmaciilor pe grade este repartizat astfel :

1 farmacie de gradul I, 1 farmacie de gradul al II-lea, 7 farmacii de gradul al III-lea, 3 farmacii de gradul al IV-lea.

După aplicarea noilor criterii, situaţia se va prezenta astfel : 2 farmacii de gradul I, 3 farmacii de gradul al II-lea şi 4 farmacii de gradul al III-lea.

Aceasta înseamnă pentru farmaciile de gradul I şi al II-lea o creştere de 250%, iar pentru farmaciile de gradul al III-lea şi al IV-lea o scădere de 30%.

Date similare dau şi celelalte regiuni, de unde rezultă că reţeaua de farmacii prin noua repartiţie se va îmbunătăţi calitativ, pentru a face faţă nu numai în prezent şi în viitorul apropiat, ci şi în perspectivă.

În noua concepţie, farmacia de gradul I va deservi în mod teoretic, o populaţie de aproximativ 30 000 de locuitori, farmacia de gradul al II-lea o populaţie de aproximativ 15 000 de locuitori, farmacia de gradul al III-lea o populaţie de aproximativ 10 000 de locuitori şi farmacii de gradul al IV-lea o populaţie de aproximativ 6 000 de locuitori.

În aceste condiţii se asigură : deservirea populaţiei după densitate şi teritoriu şi corelarea dintre farmacia şi circumscripţia sanitară urbană.

În ceea ce priveşte amplasarea farmaciilor, trebuie să se ţină seama şi de fluxul zilnic al populaţiei spre unităţile sanitare, economice, culturale şi de învăţămînt, în aşa fel, încît interesele cetăţeanului să fie asigurate în complexul lor.

Această amplasare poate fi cuprinsă în cadrul microraioanelor, a cartierelor şi a sectoarelor, ştiut fiind că pentru fiecare din aceste clasificări economice sînt prevăzute elementele :

— numărul populaţiei, suprafaţa teritorială ;

— numărul şi felul unităţilor economice care urmează să fie cuprinse în microraion, cartier şi sector.

De altfel, această lucrare nu contravine normelor de organizare a reţelei economice stabilite de Ministerul Comerţului Interior în colaborare cu M.S.P.S. — în ceea ce priveşte reţeaua farmaceutică — şi aprobate de ordinul M.C.I. nr. 666/1964.

În cercetarea noastră, noi ne-am axat pe aspectele sanitare, în strînsă corelaţie cu populaţia şi formele organizatorice de ocrotire a sănătăţii, iar normele de organizare a reţelei economice a M.C.I.

Anexa nr. 1

Situaţia elementelor (cadrului) asupra cărora s-a desfăşurat cercetarea

Denumirea	Total Republica Socialistă România	Din care luate în lucru	Proporţia (%) eşantionului
— Regiuni (se includ şi creşele cu caracter republican)	18	12	66,6
— Oraşe (centre urbane)	188	118	62,7
— Farmacii de circuit deschis (urbane)	561	390	69,7
— Teritoriu urban (în km^2)	15 152	9 661	63,8
— Populaţie (din mediul urban)	6 109 941	4 124 024	67,4
— Reţete magistrale (390 de farmacii anual)	—	4 513 472	—

Anexa nr. 2

Situaţia materialului documentar regrupat pe zone geografice

Zonele geografice	Numărul farmaciilor	Numărul oraşelor	Numărul reţetelor magistrale	Numărul populaţiei	Teritoriul (în km^2)
— *Zona I*					
Nord - Nord - Vest, cuprinde regiunile : Braşov, Mureş, Cluj, Crişana şi Maramureş	140	58	1 725 816	1 401 454	5 199
— *Zona a II-a*					
Sud - Sud - Est şi Sud - Nord, cuprinde 3 regiuni : Bucureşti, Oraş Bucureşti, Ploieşti	177	34	2 146 500	1 972 353	1 992
— *Zona a III-a*					
Sud - Est, cuprinde 2 regiuni : Dobrogea şi Oraş Constanţa	24	12	220 656	221 933	1 563
— *Zona a IV-a*					
Nord - Est, cuprinde 1 regiune : Iaşi	20	5	168 248	257 704	324
— *Zona a V-a*					
Sud - Vest cuprinde 1 regiune : Oltenia	29	9	252 257	270 580	573
Total :	390	118	4 513 472	4 124 024	9 661

se bazează pe aspectele economice, în strînsă corelare cu numărul populaţiei şi a formelor organizatorice economice.

Repartiţia teritorială actuală a farmaciilor la oraşele reşedinţă de regiune şi repartiţia rezultată din studiu

Denumirea oraşului	A. *Repartiţia teritorială actuală a farmaciilor*				B. *Repartiţia teritorială rezultată din studiu*					
	Numărul populaţiei	Numărul farmaciilor în prezent	Numărul locuitorilor pe 1 farmacie	Numărul aproximativ de circumscripţii sanitare urbane	Numărul farmaciilor rezultate prin repartiţia pe circumscripţii sanitare	Nr. locuitorilor pe 1 farmacie, după noua repartiţie	Repartiţia farmaciilor pe grade, pe bază de studiu			
							Gradul I	Gradul al II-lea	Gradul al III-lea	Gradul al IV-lea
Cluj	202 667	13	12 667	36	13	15 586	3	4	6	—
Oradea Mare	121 294	12	10 108	23	8	15 162	2	3	3	—
Tîrgul Mureş	85 616	7	12 231	15	6	14 436	1	2	3	—
Baia Mare	44 442	4	11 105	9	3	14 814	1	—	2	—
Giurgiu	51 323	4	12 830	10	4	12 830	1	—	2	1
Braşov	131 172	11	11 924	23	9	14 575	2	3	3	1
Ploieşti	168 224	14	12 016	30	12	15 293	2	4	6	—
Craiova	136 622	12	11 385	24	9	15 180	2	3	4	—
Iaşi	157 114	12	12 093	27	10	15 711	2	4	4	—
Constanţa	117 079	10	11 708	21	8	14 635	2	2	3	1
Total	1 354 000	102			82		18	25	36	3
Bucureşti	1 354 000	118	11 500	240	90	15 044	19	30	41	—
Raionul „30 Decembrie"	161 000	20	8 050	29	11	14 636	2	4	5	—
Raionul „1 Mai"	197 000	8	24 600	38	13	15 153	3	4	5	—
Raionul „23 August"	154 000	13	11 846	27	10	15 400	2	3	5	—
Raionul „Tudor Vladimirescu"	182 000	19	9 579	32	12	15 166	3	4	5	—
Raionul „Niculae Bălcescu"	166 000	18	9 222	30	11	13 833	2	4	5	—
Raionul „V.I. Lenin"	218 000	13	16 769	39	14	15 500	3	5	6	—
Raionul „16 Februarie"	149 000	15	9 935	26	10	14 900	2	3	5	—
Raionul „Griviţa Roşie"	127 000	12	10 583	23	9	14 111	2	3	4	—
Total general oraşe reşedinţa + oraşul Bucureşti		220			172					

Această lucrare, realizată de noi în 1963 şi predată M.S.P.S. urmăreşte îmbunătăţirea repartiţiei teritoriale a farmaciilor pe fondul organizatoric de ocrotire a sănătăţii, în vederea creşterii asistenţei medicale şi cu medicamente a populaţiei.

Articol intrat în redacţie la 15. VI. 1965.

Indicele de clasificare: 614.27

BENTONITELE CA STABILIZANŢI ÎN DISPERSII FARMACEUTICE, **M. Barr,** J. Amer. pharm. Ass, 1964, nr. 4, p. 180

La prepararea suspensiilor se poate recurge la 3 tipuri de stabilizanţi. Primul grup este acela al tensioactivilor. Aceştia acţionează prin scăderea tensiunii interfaciale între mediul lichid şi particulele solide dispersate şi implicit a energiei libere de la suprafaţa particulelor. Tensioactivii cu sarcini negative pot fi adsorbiţi pe particulele solide încărcate negativ, evitînd precipitarea în prezenţa de ioni cu sarcini pozitive. La fel, agenţii cationici pot stabiliza particule cu sarcini pozitive. Unii tensioactivi acţionează şi ca agenţi de umectare.

Agenţii de defloculare acţionează diferit, fiind probabil adsorbiţi prin forţele polare şi cresc sarcinile negative ale particulelor solide, evitînd astfel aglomerarea lor.

Coloizii de protecţie folosiţi mai des acţionează diferit faţă de primele două grupe, deşi posedă unele proprietăţi ale acestora. Ei, deşi scad tensiunea superficială şi cresc potenţialul zeta, acţiunea lor rezultă mai ales din proprietatea de a se hidrata în apă, ceea ce duce la dispersii vîscoase.

Din grupul de coloizi care interesează ca agenţi de suspensie sînt argilele de tipul bentonitelor. Acestea, în prezenţa apei, formează geluri cu proprietăţi tixotropice marcate. Gradul de hidratare şi gelificare a acestor argile este în funcţie de dimensiunea şi concentraţia argilei, timpul şi intensitatea de agitare şi de hidratare, reacţia mediului, prezenţa electroliţilor, alcoolului şi a altor tensioactivi. pH optim al dispersiilor este între 9 şi 11, cînd se obţine o viscozitate maximă. În funcţie de cation (sodiu, calciu), se modifică parţial comportarea bentonitelor ca agenţi de suspensie.

În prezent, s-au realizat astfel de agenţi de suspensie cu proprietăţi bine definite sub numele de Veegum, care se pretează, după caz, la asocieri diferite. Uneori ele se asociază cu derivaţi de celuloză şi alginat de sodiu, în scopul de a realiza suspensii mai stabile şi, de asemenea, ca stabilizanţi de emulsii ulei/apă.

N. Stanciu

CORELAŢIA DINTRE ABSORBŢIA APEI ŞI TIMPUL DE DEZAGREGARE A COMPRIMATELOR, **N. F. Billups, B. F. Cooper,** Amer. J. Pharm., 1964, nr. 136, p. 25.

Pentru a favoriza dezagregarea comprimatelor, se încorporează în amestecul respectiv substanţe care fie că se îmbibă sau se dizolvă în apă, fie că reacţionează şi pun în libertate bioxid de carbon, ducînd astfel la ruperea comprimatului. Pentru excipienţii din primul grup se consideră, în general, că acţiunea lor dezagregantă rezultă din faptul că după ce absorb apa şi se îmbibă îşi măresc volumul şi comprimatul se desface datorită presiunii interne care are loc. Ar rezulta deci, implicit, că substanţe care absorb uşor apa să fie şi agenţi de dezagregare bună. Pentru a verifica această ipoteză, s-a cercetat pe 9 excipienţi, folosiţi ca agenţi de dezagregare, gradul de absorbţie a apei la 20°, fiind ţinuţi la o umiditate relativă de 98%, timp de 75 de zile. În ordinea descrescîndă a absorbţiei apei, excipienţii se clasează astfel : alginat de sodiu, gumă de sterculia, pectină, gelatină, metilceluloză, bentonită, amidon. Lactoza folosită ca martor, care serveşte la prepararea comprimatelor, fixează un procent minim de umiditate. Excipienţii folosiţi în cantităţi de 5 şi 10% prezintă însă, în ceea ce priveşte timpul de dezagregare, o altă ordine şi anume, guma de sterculia şi amidonul duc la un timp de dezagregare minim, urmează apoi bentonita şi gelatina, pentru ca pectina şi alginatul de sodiu să prezinte un timp maxim de dezagregare. În raport cu cantitatea de excipient, rezultă de asemenea variaţii mari. De

exemplu, cu 5% pectină timpul de dezagregare este de circa 10 minute, la 10% pectină acesta crește la 60 de minute. Din aceste cercetări rezultă că absorbția apei de către diferiți excipienți nu poate servi ca o indicație a acțiunii lor în dezagregarea comprimatelor.

N. Stanciu

PREPARAREA ȘI CONTROLUL COMPRIMATELOR. II. RELAȚIA DINTRE PROPRIETĂȚILE COMPRIMATELOR ȘI PRESIUNEA DE COMPRIMARE, **U. Bogs, H. Moldenhauer,** Pharmazie, 1964, nr. 19, p. 708

Pentru controlul calității comprimatelor sînt prevăzute metode prin care se determină mai ales rezistența mecanică, timpul de dezagregare și exactitatea de dozare, care se referă atît la greutatea comprimatelor, cît și la repartiția egală a substanțelor active în cantitatea prescrisă în fiecare comprimat în parte.

Aceste probleme au fost discutate în numeroase lucrări, fără să se fi ajuns încă la metode standardizate, acceptate de toate farmacopeele. Din acest motiv, uneori chiar rezultatele experimentale date de diferiți autori trebuie interpretate în funcție de metoda aplicată la control și metode oficinale din farmacopee sau realizate cu o anumită aparatură. Pe de altă parte, proprietățile comprimatelor sînt în funcție de o serie de factori destul de complecși, care, practic, variază la fiecare tip de comprimate, ceea ce nu permite o generalizare a unor condiții unitare de preparare și nici o generalizare asupra proprietăților comprimatelor obținute în condiții diferite de excipienți, cantități, presiune de comprimare etc.

În lucrarea de față autorii caută o relație între proprietățile comprimatelor și presiunea de comprimare, controlînd rezistența mecanică și timpul de dezagregare pe amestecuri comprimate la presiuni diferite. În același timp se discută principiile diferitelor metode pentru stabilirea acestor proprietăți.

Prin rezistența comprimatelor se înțeleg forțele de coeziune care se opun forțelor externe care tind să desfacă comprimatul în particule. Această rezistență este verificată ; atît rezistența mecanică pe care o opune comprimatul la pătrunderea unui alt corp mai rezistent prin masa sa, cît și prin pierderile pe care comprimatul le suferă, prin șlefuire, la agitare, cădere sau rostogolire.

Presiunea de comprimare este desigur un factor important atît pentru rezistența comprimatelor, cît și pentru timpul de dezagregare. În general, în limitele experimentale, rezistența mecanică, exprimată în kg/cm^2, crește pe măsură ce presiunea de comprimare este mai mare, fără a se stabili o proporționalitate între rezistență și presiune și fără ca această creștere să fie identică la amestecurile experimentale. De asemenea, timpul de dezagregare crește pe măsură ce presiunea de comprimare este mai mare, întrucît porozitatea masei este mai scăzută și deci timpul de umectare mai lung. Dezagregarea depinde nu numai de natura și concentrația substanțelor active și ajutătoare, ci și de mărimea granulatelor supuse comprimării ; la același amestec și presiune de comprimare, granulate de mărimi diferite duc la proprietăți fizice diferite.

Presiunea de comprimare, ca factor în proprietățile comprimatelor, nu poate fi privită decît în legătură cu ceilalți factori care intervin în preparare.

N. Stanciu

DESPRE HIGROSCOPICITATE, **H. Czetsch—Lindenwald,** Pharm. Ind., 1964, nr. 26, p. 384

Numeroase substanțe farmaceutice, în condiții diferite de păstrare, prezintă proprietatea de a fixa umiditatea din aer. Această proprietate numită higroscopicitate poate antrena, din punct de vedere fizic și uneori chimic, o serie de modificări nedorite și poate fi totodată o sursă de descompuneri datorite microorganismelor. Capacitatea de fixare a umidității din aer de către diferite substanțe este în funcție de umiditatea relativă a aerului respectiv, de gradul de saturare cu vapori de apă a mediului exterior. Cantitatea de vapori de apă care saturează aerul este în funcție de temperatură. La 5°, de exemplu, un m^3 de aer este saturat de 6,5 g vapori de apă umiditate relativă (u.r.) 100%, pe cînd la 30° cantitatea de vapori de apă este de aproape 5 ori mai mare.

În farmacie higroscopicitatea este, uneori, un fenomen avantajos ; de exemplu la folosirea unor agenți de uscare ca acid sulfuric, oxid de calciu, clorură de calciu calcinată, în unele mase pilulare, spre a evita întărirea prea avansată, în unele geluri care conțin glicerină, aplicată în scopul de a evita uscarea pielii etc. În alte cazuri higro-

scopicitatea modifică, în mare măsură, concentrația substanțelor (dacă nu sînt conservate în recipiente adecvate), cum ar fi : glicerina, clorura de calciu, lactatul de sodiu, sau favorizează alterarea ca în cazul extractelor moi și uscate ale drogurilor vegetale etc. Trebuie observat, însă, că aceleași substanțe care la o u.r. mare pot fixa umiditatea, la o umiditate relativă (u.r.) scăzută pot pierde din umiditatea sau din apa lor de cristalizare. Ca exemplu autorul dă un tabel după Hirkland, din care rezultă pierderea sau fixarea umidității din aer în funcție de u.r.

Pentru a urmări comportarea diferitelor substanțe la o umiditate relativă stabilită, autorul a cercetat, prin cîntărire, numeroase substanțe păstrate 48 de ore — 6 zile, după ce au fost aduse la o greutate constantă la o umiditate relativă 0%. Dintre rezultatele obținute interesează mai ales cele care la o u.r. de 60% și 80% fixează umiditatea, ele necesitînd, pentru practica farmaceutică, recipiente adecvate de păstrare. Cîteva exemple sînt date în tabelul de mai jos.

Substanța	Valorile pentru umiditatea relativă (u. r.)				
	0%	20%	45%	70%	90%
Polietilenglicol 4 000	−19	−18	−11	5	125
Polietilenglicol 20 000	−11	−10	− 7	2	44
Amidon de porumb	−99	−24	2	40	88
Metilceluloză 4 000	−59	−20	10	69	141

Substanța sau preparatul	Umiditatea relativă			
	0%	60%	80%	100%
Sirop simplu	1 000	1 020	1 060	1 255
Zahăr	1 000	1 020	1 100	1 370
Glicerină	1 000	1 218	1 380	2 473
Lactat de sodiu	1 000	1 390	2 180	3 200
Polietilenglicol 300	1 000	1 070	1 220	2 230
Gelatină (capsule gelatinoase)	1 000	1 090	1 120	1 820
Extracte moi	1 000	1 060−1 140	1 150−1 190	1 620−2 050
Extracte uscate	1 000	1 080−1 375	1 170−1 500	1 680−2 750
Droguri vegetale	1 000	1 040−1 130	1 040−1 190	1 360−1 920

Aceste cîteva exemple arată că o umiditate mare a aerului poate duce la o fixare a umidității de 50% sau mai mare, lucru valabil, atît pentru substanțe, cît și pentru preparate farmaceutice. În cazul depozitării trebuie cunoscute aceste valori pentru a folosi ambalaje adecvate.

N. Stanciu

INTERACȚIUNEA NICOTINAMIDEI CU ACID ASCORBIC ÎN SOLUȚII APOASE, **D. E. Guttman, D. Brooke,** J. Pharm. Sci., 1963, nr. 52, p. 941

La asocierea nicotinamidei cu acid ascorbic în soluții apoase, apare foarte repede o colorație galbenă. Autorii cercetează cauzele acestei colorații stabilind că ea se datorește formării unui complex între ambele componente. Acest complex se formează în raporturi moleculare 1:1 și este în funcție de reacția soluției. Condițiile optime de pH pentru formarea complexului sînt la pH=3,8. Reacția care are loc este interpretată în sensul că ionul ascorbat poate reacționa în forma cationică a nicotinamidei printr-un transfer de sarcină pozitivă, după proprietatea cunoscută a derivaților de piridiniu de a funcționa ca acceptori de electroni în reacțiile de transfer de sarcini electrice.

Din punct de vedere farmaceutic, această reacție de culoare este privită ca o incompatibilitate, deși formarea acestui complex a fost considerată ca putînd duce la o combinație fiziologic mai activă. Dacă se ține însă seama de constanta de asociere scăzută a complexului și, de asemenea, de faptul că pH scăzut la care se formează complexul este nefavorabil din punct de vedere fiziologic, pare foarte puțin probabil că activitatea complexului să fie mai crescută decît a componentelor în parte.

În legătură cu comportarea acidului ascorbic, ca ion capabil de un transfer de sarcini electrice, autorul face unele considerații asupra unor reacții asemănătoare în organism, între acidul ascorbic și sisteme de enzime și coenzime.

N. Stanciu

DESPRE PROPRIETĂȚILE PIROGENE ALE PERFUZIILOR DE GLUCOZĂ, ÎN FUNCȚIE DE ZINCUL DIZOLVAT, **J. Detak, L. Jindra**, Pharmazie, 1965, nr. 20, p. 38.

Unele reacții pirogene ale perfuziilor de glucoză ar putea fi interpretate prin prezența posibilă a unor compuși solubili de zinc. Aceștia ar putea apărea la sterilizare prin reacția dintre oxidul de zinc sau stearatul de zinc din dopurile de cauciuc cu produșii de descompunere acizi ai glucozei. Acești produși de descompunere ar putea fixa cantități relativ mari de zinc. Compușii solubili de zinc rezultați ar putea provoca în organism simptome febrile, prin reacția cu albumine. Deoarece metodele de control ale substanțelor pirogene pe cobai, ca și pe alte animale, nu se pretează și la decelarea zincului, cobaii fiind puțin sensibili față de ionii de zinc, s-a căutat o altă metodă prin care să se stabilească acțiunea ionilor de zinc asupra coagulării albuminelor și reacțiilor pirogene pe care le provoacă. În acest scop, s-a recurs la determinarea nefelometrică a zincului în soluții sterile de glucoză, folosind serul nativ și γ-globuline. Procedeul permite determinarea zincului cedat de dopuri și solubilizat de produșii de descompunere ai glucozei.

După cercetările făcute, dopurile de cauciuc pot ceda cantități de zinc destul de mari pentru a da reacții de pirogenitate. Limita la care zincul ar da aceste reacții este foarte probabil de circa 15 μg/ml.

N. Stanciu

ASUPRA STABILITĂȚII SOLUȚIILOR DE UREE—LEVULOZĂ, **W. Süss**, Pharmazie, 1965, nr. 20, p. 34

În tratamentele congestiilor intracraniene se folosesc soluții de glucoză, zaharoză, zahăr invertit, fructoză ca și soluții de sorbitol, manitol sau uree. Dintre zaharuri mai activă este fructoza însă ureea este — după experiențele de pînă acum — substanța cea mai activă. Asupra folosirii soluțiilor de uree s-au publicat rezultate satisfăcătoare, astfel încît, sub aspect farmaceutic, prepararea soluțiilor de uree este necesar să fie bine cunoscută.

Ureea suferă în soluții apoase o descompunere, mai accentuată la încălzire, care, într-o primă fază, duce la formarea de cianat, iar într-o a doua — în prezență de ioni H^+—la bioxid de carbon și amoniac $NH_2CONH_2 \rightleftarrows NH_4^+ + OCN^-$

$$OCN^- + H_3O^+ \rightarrow NH_3 + CO_2$$

Alți produși de descompunere care s-ar forma eventual sînt în cantități mici și fără importanță practică.

Aceste descompuneri ale ureei arată că, pe de o parte, soluțiile nu se pot steriliza la cald, iar pe de alta, că au o conservare limitată.

Autorul studiază comportarea în ceea ce privește stabilitatea în condiții de temperatură și timp diferite, precum și posibilitatea de stabilizare în prezență de soluții tampon adecvate.

Pentru a urmări descompunerile la încălzire a soluțiilor de uree 45,16%, acestea se încălzesc la 61,2° pînă la 100°, timp de pînă la 5 ore. Soluții încălzite 2 ore la 100° prezintă o descompunere de 2,3% ; timp de 28 de ore, de 8,6% ; la 61,2° descompunerea în 2 ore este de 0,3%, iar în 50 de ore de 1,6%. Prin extrapolarea datelor, rezultă că la 25° ar avea loc o descompunere a ureei de 0,12% în 60 de zile. Soluțiile de uree care practic au un pH=7,5 în prezență de levuloză după 8 săptămîni, ajung la pH=8,6, care, apoi, nu se mai modifică. Această modificare de pH ar corespunde tot la o descompunere de 013% uree determinate analitic. În ceea ce privește stabilitatea în funcție de pH s-au preparat soluții la pH între 2 și 13 și s-au încălzit 10 minute la 100°, respectiv 30 de minute la 76,6 și 61,2°. În toate cazurile descompunerea minimă s-a observat la pH=6,2, crescînd, atît în spre mediu alcalin, cît și spre mediu acid.

Deoarece tamponul de fosfați după Löwensen pentru pH=6,2 conține ion potasiu uneori contraindicat, autorul dă un tampon de fosfați de sodiu cu o cantitate fiziologică de ion potasiu care poate fi folosit pentru tamponarea soluțiilor la pH=6,2 fără inconveniente.

Întrucît descompunerea soluțiilor preparate aseptic are loc în timp, chiar la rece, se recomandă ca soluțiile să nu se păstreze mai mult de 60 de zile în cazul în care la 25° descompunerea nu depășește 0,12% din uree.

N. Stanciu

DESPRE HICROSCOPICITATE, H. Czetsch—Lindenwald, Pharm. Ind., 1964, nr. 26, p. 384

Numeroase substanțe farmaceutice, în condiții diferite de păstrare, prezintă proprietatea de a fixa umiditatea din aer. Această proprietate numită higroscopicitate poate antrena, din punct de vedere fizic și uneori chimic, o serie de modificări nedorite și poate fi totodată o sursă de descompuneri datorite microorganismelor. Capacitatea de fixare a umidității din aer de către diferite substanțe este în funcție de umiditatea relativă a aerului respectiv, de gradul de saturare cu vapori de apă a mediului exterior. Cantitatea de vapori de apă care saturează aerul este în funcție de temperatură. La 5°, de exemplu, un m^3 de aer este saturat de 6, 5 g vapori de apă umiditate relativă (u.r.) 100%, pe cînd la 30° cantitatea de vapori de apă este de aproape 5 ori mai mare.

În farmacie higroscopicitatea este, uneori, un fenomen avantajos ; de exemplu la folosirea unor agenți de uscare ca acid sulfuric, oxid de calciu, clorură de calciu calcinată, în unele mase pilulare, spre a evita întărirea prea avansată, în unele geluri care conțin glicerină, aplicată în scopul de a evita uscarea pielii etc. În alte cazuri higroscopicitatea modifică în mare măsură, concentrația substanțelor (dacă nu sînt conservate în recipiente adecvate), cum ar fi : glicerina, clorura de calciu, lactatul de sodiu, sau favorizează alterarea ca în cazul extractelor moi și uscate ale drogurilor vegetale etc. Trebuie observat, însă, că aceleași substanțe care la o u.r. mare pot fixa umiditatea, la o umiditate relativă (u.r.) scăzută pot pierde din umiditatea sau din apa lor de cristalizare. Ca exemplu autorul dă un tabel după Hirkland, din care rezultă pierderea sau fixarea umidității din aer în funcție de u.r.

Aceste cîteva exemple arată că o umiditate mare a aerului poate duce la o fixare a umidității de 50% sau mai mare, lucru valabil, atît pentru substanțe, cît și pentru preparate farmaceutice. În cazul depozitării trebuie cunoscute aceste valori pentru a folosi ambalaje adecvate.

Pentru a urmări comportarea diferitelor substanțe la o umiditate relativă stabilită, autorul a cercetat, prin cîntărire, numeroase substanțe păstrate 48 de ore — 6 zile, după ce au fost aduse la o greutate constantă la o umiditate relativă 0%. Dintre rezultatele obținute interesează mai ales cele care la o u.r. de 60% și 80% fixează umiditatea, ele necesitînd pentru practica farmaceutică, recipiente adecvate de păstrare. Cîteva exemple sînt date în tabelul de mai jos.

Substanța	Valorile pentru umiditatea relativă (u. r.)				
	0%	20%	45%	70%	90%
Polietilenglicol 4 000	−19	−18	−11	5	125
Polietilenglicol 20 000	−11	−10	− 7	2	44
Amidon de porumb	−99	−24	2	40	88
Metilceluloză 4 000	−59	−20	10	69	141

Substanța sau preparatul	Umiditatea relativă			
	0%	60%	80%	100%
Sirop simplu	1 000	1 020	1 060	1 255
Zahăr	1 000	1 020	1 100	1 370
Glicerină	1 000	1 218	1 380	2 473
Lactat de sodiu	1 000	1 390	2 180	3 200
Polietilenglicol 300	1 000	1 070	1 220	2 230
Gelatină (capsule gelatinoase)	1 000	1 090	1 120	1 820
Extracte moi	1 000	1 060—1 140	1 150—1 190	1 620—2 050
Extracte uscate	1 000	1 080—1 375	1 170—1 500	1 680—2 750
Droguri vegetale	1 000	1 040—1 130	1 040—1 190	1 360—1 920

N. Stanciu

CĂRȚI NOI INTRATE ÎN BIBLIOTECA CENTRULUI DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

Produse farmaceutice — Hormonii sexuali. București, Editura medicală, 1964, 119 p. cu ilustr. (MSPS, Direcția Generală Farmaceutică).

615.361.632/.66

Cota CDM 17215

STANCIU, N. MĂRĂȘOIU, GH. și CRUCEANU, I. — Probleme de practică farmaceutică, București, Editura medicală, 1964, 419 p.

615.1

Cota CDM 17218

Symposium on the toxicology of drugs. Moscow 24—28 February 1964 (Simpozion asupra toxicologiei medicamentelor. Copenhagen, W.H.O., 1964, 24 p.

614.21 : 615—099(063)
615—099(063)

Cota 614.21
S 98

Symposium sur la toxicologie des médicaments. Moscow 24—28 février, 1964. (Simpozion privind toxicologia medicamentelor). Copenhague, OMS, 1964, 28 p.

614.21 : 615—099 (063)
615—099(063)

Cota 614.21
S 98

Produse farmaceutice cu acțiune neuro-vegetativă. București, Editura medicală, 1964, 143 p. (MSPS Direcția Generală Farmaceutică).

615.782(R)

Cota CDM 17216

Biogenesis of natural compounds (Biogeneza compușilor naturali). Edited by Peter Bernfeld. Oxford—London, Pergamon Press, 1963, XIII + 930 p.

577.1

Cota 577.1
B 53

Progress in nucleic acid research (Progrese în domeniul cercetării acidului nucleic). Edited by Davidson, M.J. and Cohn, Waldo, E. New York-London Academie Press, 1963, 1 vol. XIV + 424 p.

612.398.145.1

Cota 612.39
P 94

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

E2159

ORSZÁGOS MŰSZAKI DOKUMENTÁCIÓS KÖNYVTÁR 1883

SUMARELE REVISTEI „FARMACIA" PE ANUL 1965

Nr. 1

Lucrări originale. Cercetări experimentale

I. Ban, V. Ciocănelea, E. Czitrom — Studiu asupra supozitoarelor cu penicilină 1

E. Constantinescu, V. Baliţchi, I. Ciulei, Lia Sommer, Maria Repta, S. Forstner — *Pulicaria vulgaris* Gaertner în tratamentul papilomatozei 7

Gh. Niculescu, E. Manolescu, Elena Cristea, Lucia Murgu, Cristinel Enea — Studiul comparativ al streptomicinei, dihidrostreptomicinei şi bis-α-oxistreptomicilaminei. Acţiunea pe musculatura netedă, cardiacă şi joncţiunea neuromusculară 15

P. Petcu — Cercetări fitochimice asupra plantei *Berberis koreana* Palib. 21

Tehnică. Raţionalizarea muncii

Lucreţia Istrătescu, Elena Paris — Aspecte noi în cercetarea resorbţiei rectale 29

R. Vasiliev, Vera Pazarina, Elena Sişman — Studiu asupra dozării spectrofotometrice a vitaminei A din soluţii uleioase preparate de industria naţională 35

Irina Ionescu-Solomon, Vera Gamentzy, Ştefania Enache — Metode volumetrice de dozare pentru produsul α-etil-α-metilsuccinimidă . . 41

E. Pavel, Al. Matei, Elena Matei — Contribuţii la metodologia de control a p-aminobenzoatului de etil, clorhidratului de procaină şi sulfacetamidei 45

Informaţii

Documentare

Referate

Recenzii

Nr. 2

Lucrări originale. Cercetări experimentale

D. Bedeleanu, O. Bîrzu — Acţiunea tripsinei şi a preparatului triferment asupra respiraţiei celulare şi sistemelor aldolazice 65

C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Raisa Motocescu, Dumitra Zubcov, Cornelia Fica, Nadejda Pîslăraşu, Marieta Beaca, Gh. Mărăşoiu, A. Popescu, Al. Popescu — Contribuţii la studiul unguentelor de protecţie 73

G. Rácz, Elisabeta Rácz-Kotilla — Studiu farmacognostic al părţilor aeriene de zamoşiţă 81

Maria Franche, A. Secu, Georgeta Cuciureanu, Valentina Mihul, Maria Ulianov, Tatiana Turcu, Al. Ovănescu — Experimentarea furoxonului în tratamentul dizenteriei 87

B. Fazakaş, G. Rácz — Acţiunea unor produse vegetale asupra protozoarului *Trichomonas vaginalis* 91

Tehnică. Raţionalizarea muncii

C. Ionescu, I. Schwartz — Dozarea polarografică a unor dinitrofenoli . 95
Irina Ionescu-Solomon, T. Constantinescu — Determinarea cantitativă a unui spasmolitic din clasa compuşilor cu amoniu cuaternar . . 101
C. Ionescu, Cornelia Dincă, Mariana Bobincă — Reorganizarea locului de muncă la receptură în vederea creşterii productivităţii muncii şi a calităţii medicamentului 105
Maria Retezeanu, O. Bojor, Silvia Mihăilescu, Rodica Albinescu — Variabilitatea conţinutului în acid ascorbic la unele specii de conifere din R.P.R. 109

Recenzii

Documentare. Tehnică farmaceutică

Nr. 3

Referate generale

V. Zotta, Ana Berchet, Jana Soare — Medicamente antivirotice . . . 129

Lucrări originale. Cercetări experimentale

L. Adam, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — Valorificarea plantei Rumex alpinus L. Nota I. Repartiţia derivaţilor antracenici în organele plantei şi factorii care influenţează calitatea drogului 143
Maria Retezeanu, Elena Tarpo — Flora medicinală spontană din raionul Tg. Neamţ 149

Tehnică. Raţionalizarea muncii

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — Identificarea unor impurităţi din Herba Equiseti minoris 157
Irina Ionescu-Solomon, Maria Prodescu, V. Ignat — Contribuţii la studiul dozării clorhidratului esterului metilic al acidului α-fenil-α-piperidilacetic din comprimate 169
M. Constantin — Studiul culturii mătrăgunei 173
Gh. Ionescu — Aspecte ale controlului calităţii medicamentului în farmacii 179

Istoria farmaciei

S. Izsak — Istoricul farmaciei „Sf. Treime“ din Gherla 181

Recenzii

Documentare. Tehnică farmaceutică

Nr. 4

Referate generale

A. Arginteanu, Claudia Pugacev — Acţiunea teratogenă a medicamentelor 193

Cercetări originale. Lucrări experimentale

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — Contribuţii la prepararea extractului fluid de corn de secară 197
R. Vasiliev, J. Fruchter, M. Jecu — Dozarea piperazinei şi a adipatului de piperazină în mediu neapos 203

I. Grecu, Maria Neamţu — Combinaţii complexe ale hidrazidei acidului izonicotinic (XI). Selenocianaţi izonicotinhidrazidometalici . . . 209
O. Bojor, Maria Retezeanu — Contribuţii la identificarea plantelor medicinale din Raionul Gura Humorului 213

Tehnică. Raţionalizarea muncii

E. Savopol. Iosefina Marinescu, Iulia Vissarion — Rezistenţa la deformare a supozitoarelor 221

Organizare farmaceutică

V. Constantinescu — Studiul dinamicii formelor farmaceutice din oraşul Cluj între anii 1960—1962 227
Gh. Dăianu, Irina Kiss, Stela Marcaş, Ida Matyaş, Geta Frăţilă — Aspecte din organizarea farmaciei Spitalului Baia Mare 231

Informaţie

Recenzii

Documentare. Tehnică farmaceutică

Nr. 5

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Gh. Ciogolea, N. Teodorescu, C. Baloescu, Silvia Creangă — Dozarea chelatometrică a benzoatului de sodiu şi a benzoatului de litiu 257
I. Grecu, Maria Neamţu — Combinaţii complexe ale hidrazidei acidului izonicotinic (XIV). Compuşi Reinicke izonicotinhidrazidometalici . 261
C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, P. Bărbuneanu, Mura Dimitriu, D. Monciu — Bronhografii experimetale cu sulfat de bariu . . . 267
I. Ciulei, Nadejda Pîslăraşu, Elena Tarpo, Elena Constantin — Studiul farmacognostic al plantei Vinca rosea L, aclimatizată în R.P.R. · 273

Tehnică. Raţionalizarea muncii

E. Savopol, Natalia Vitec, Eva Tevanov — Determinarea neutralităţii fiolelor 281
I. Popa, Angela Voicu, L. Armăşescu, T. Stan, N. Ioanid — Folosirea unor substanţe-etalon pentru dozarea fotocolorimetrică a fenolului . . 287
P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Dorina Dincă, Elena Georgescu — Contribuţii la prepararea extractului fluid de corn de secară 291

Răspuns cititorilor

Din activitatea U.S.S.M.

Informaţie

Recenzii

Documentare. Tehnică farmaceutică

Nr. 6

Lucrări originale. Cercetări experimentale

I. Ciulei, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu, Gh. Mateescu, Nadejda Pîslăraşu — Contribuţii la studiul chimic al plantei *Vinca rosea* L aclimatizată în ţara noastră. Nota II. Izolarea alcaloizilor ajmalicina şi alstonina din rădăcini 321
Fl. Gagiu, Gh. Csavassy, C. Daicoviciu — Sinteza unor noi derivaţi dicloracetilaţi, cu eventuala acţiune citostatică (Nota II) 327

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Contz — Studiul dozării furanocumarinelor din fructele de *Ammi majus L* 331
Ecaterina Nichiforescu, Nina Uricaru, Aspasia Grigoriu — Stabilitatea vitaminei F 337
P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Petra Ban, Elena Georgescu, Dorina Dincă — Contribuţii la prepararea extractului uscat de corn de secară 341

Tehnică. Raţionalizarea muncii

N. Teodorescu, Ileana Niculescu — Dozarea absorbţiometrică a N-(4-metilbenzensulfonil-N-ciclohexilureei 347
A. Blazsek, L. Fülöp, I. Veréph — Dozarea complexometrică a arseniţilor şi substanţelor organice cu conţinut în arsen 349
V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — Dozarea colorimetrică a sparteinei 353
I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, Gh. Borş, N. Ioanid — Folosirea p-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru dozarea colorimetrică a fenolului în toxicologie 357

Organizare farmaceutică

C. Calotescu, V. Nichiforescu, Elvira Voina — Aspecte organizatorice de la Farmacia nr. 1 Ploieşti 361

Istoria farmaciei

E. Gheorghiu, Ana Rozenblat, Filofteea Mihai — Circulaţia produselor toxice la sfîrşitul secolului al XVIII-lea şi prima jumătate a secolului al XIX-lea în Ţara Românească 365

Recenzii

Din activitatea societăţii de farmacie

Documentare. Tehnică farmaceutică

Nr. 7

Gh. Ciogolea — Prestigiul şcolii şi ştiinţei farmaceutice româneşti peste hotare 385

Referate generale

G. Borş — Metode folosite în toxicologia chimico-judiciară 393

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, V. Zota — Cercetări privind sinteza unor noi uretani cu eventuală activitate citostatică (III). N-(clordifenilsulfon)-uretani-O-substituiţi cu radicali, avînd peste 4 atomi de carbon 397
R. Zitti, Marcela Gheorghiu — Flora medicinală spontană din raionul Cîmpulung 403
L. Adám, Margareta Hints, Z. Kisgyörgy — Contribuţie la studiul valorificării plantei *Rumex alpinus*. Nota a II-a. Dinamica acumulării derivaţilor antracenici şi a taninurilor în organele subterane . . 411

Tehnică. Raţionalizarea muncii

V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — Contribuţii la controlul statistic al divizării comprimatelor 417
R. Vasiliev, Elena Şişman, Vera Pazarina, S. Berghianu, C. Marinescu — Cercetări în vederea utilizării metodelor de titrare radiometrică în controlul medicamentelor radioactive 423

A. Constantinescu, T. Stan, N. Nițescu — Contribuții la cercetarea soluțiilor fotoprotectoare 429

Recenzii

Din activitatea societății de farmacie

Documentare. Tehnică farmaceutică

Din sumarele revistelor primite în schimb

Nr. 8

Lucrări originale. Cercetări experimentale

C. Anastasatu, A. Opari, D. Burnea, V. Coroianu, V. Mangiulea, P. Bărbuneanu, D. Monciu — Contribuții la studiul unor preparate de contrast hidrosolubile vîscoase, pentru bronhografie 449
N. Ioanid, L. Armășescu, M. Bem — Contribuții la dozarea complexometrică a luminalului 459
P. Ionescu-Stoian, Viorica Florea, O. Bojor — Metodă fitobiologică de testare a nocivității unor impurități din medicamente. Nota I. Cercetări preliminare pentru testarea impurităților din streptomicină . . . 465
Lia Sommer, Nadejdea Pîslărașu, S. Popescu, C. Burlibașa — Acțiunea camazulenei din pelin în afecțiuni de natură inflamatoare ale parodonțiului și în complicațiile postoperatorii 471
H. Rothbächer — Cineolul și limonenul, componenți ai uleiului de mentă românesc 475
Elena Ioachimescu, R. Zitti, Elisabeta Covalschi — Contribuții la studiul metodologiei de control a ceaiurilor medicinale. Nota a II-a . . 481

Tehnică și raționalizarea muncii

V. Galea, Maria Arieșan, N. Preda, Georgeta Lupuțiu — Cercetări asupra toxicității DNOC, experimentat pe mormoloci de broască și șobolani albi 485
V. Nichiforescu, Maria Marinescu, Georgeta Marinescu, Nina Nistorică — Folosirea tween-urilor pentru rezolvarea unor probleme de receptură 491
V. Popovici, Maria Cristețiu — Corectarea gustului unor prescripții magistrale lichide 495

Documentare. Tehnică farmaceutică

Referate

Nr. 9

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaș — Studii asupra unor noi forme galenice pentru copii (I). Sirop polivitaminat 513
G. Borș — Contribuții la studiul intoxicației acute cu cloralhidrat administrat pe cale rectală 521
I. Grecu, Elena Curea — Benzoații metalici ai dihidrazinoftalazină . . 527
S. Pop, I. Suciu, C. Mărgineanu, K. Hann, Lidia Proinov, M. Kory — Cercetări farmacodinamice asupra acțiunii hepatobiliare a unui preparat pe bază de terpene denumit colelitol 529
Eva Szántho, I. Füzi — Experiențe de cultură cu unele soiuri de laur (Datura sp.) 533
Marcela Gheorghiu, Margareta Pavel, Elena Tarpo, O. Contz, A. Grințescu, Viorica Georgescu — Contribuții la studiul speciei *Ammi majus.* L. aclimatizată 541

G. Rácz, C. Csedö — Conţinutul în alcaloizi totali al tulpinilor de Datura sp. 547
V. Zotta, Ana Berechet, Viorica Isbăşoiu, Jana Soare, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — Cercetări în seria chinazolonelor. II. Condensarea unor 2-alchil-3-N-arilchinazolin-4-one cu cloralul . . . 551

Tehnică. Raţionalizarea muncii

C. Popescu, Nadejda Pîslăraşu, Elena Gherghiniu, N. Gherghiniu — Metode de determinarea indicilor reologici la unguente. I. Determinarea tensiunii-limită de deplasare 557
V. Popovici, A. Schweiger, A. Spitzer — Cromatografia pe hîrtie a unor coloranţi utilizaţi în farmacie 569

Din activitatea secţiilor de farmacie ale filialelor U.S.S.M.

Recenzii

Simpozioane

Nr. 10

Referate generale

I. Popa — Antihistaminicele 577

Lucrări originale. Cercetări experimentale

A. Rub-Saidac, A. Popovici, O. Bugnariu, V. Filipaş, V. Ciocănelea, I. Ţîrlea, L. Toma, Z. Paţiu, D. Părîu — Studii de noi forme galenice uşor de administrat la copii între 0 şi 3 ani. II. Sirop de cloramfenicol . 585
G. Borş, N. Ioanid — Încercări pentru ameliorarea izolării unor substanţe din soluţiile extractive (eter acid). I. Cercetarea chimico-toxicologică a Antalcoolului 593
Eva Szanthó, I. Füzi — Raportul scopolamină-hiosciamină la unele specii şi varietăţi de laur 599
Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz — Acţiunea diuretică a pedunculilor de cireşe şi de vişine 605
Şt. G. Ciulei, Ecaterina Ciulei — Flora medicinală spontană din pădurea Bîrnova-Iaşi 609
E. Savopol, Verona Ionică, Natalia Vitec, Iosefina Marinescu — Consideraţii asupra metodei de dozare a alcoolului în soluţii extractive înscrisă în F.R. VIII 615
S. Boteanu, S. Coroi-Negru — Determinarea activităţii antifungice a griseofulvinei 621

Tehnică. Raţionalizarea muncii

C. Calotescu, Marta Bertalan, Doina Calotescu, P. Rozen — Prepararea ovulelor gelatinoase cu soluţie de fenosept 2‰ 625
Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Cornelia Fica, D. Gherculescu — Supozitoare şi ovule cu acetat de hidrocortizon preparate cu agenţi tensioactivi . 631

Din activitatea secţiilor de farmacie ale filialelor U.S.S.M.

Recenzii

Documentare tehnică farmaceutică

Nr. 11

Referate generale

Petra Ban, E. Savopol — Forme farmaceutice cu hormoni steroizi . 641

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Aurelia Rub-Saidac, Viorica Filipaş, Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea — Granulate expandate cu vitamina C 647
Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, O. Pop, C. Hampu — Forme medicamentoase cu săruri de calciu şi de fosfor destinate terapeuticii infantile perorale. III. Medicamente lichide 653
G. Borş — Contribuţii la studiul intoxicaţiei acute accidentale prin inhalare de monoclorbenzen 659
L. Chiosa, S. Dumitrescu, Gh. Vrejoiu — Asupra toleranţei locale a unor vehicule şi solvenţi folosiţi pentru condiţionarea soluţiilor injectabile 663

Tehnică. Raţionalizarea muncii

Ludmila Dorin, O. Leoveanu, V. Pilea — Soluţie apoasă stabilă de clorhidrat de izoproterenol 673
Sofia Arizan, Lia Wohl, Ruxandra Simionovici, M. Sterescu — Studii analitice în procesul de sinteză al 1-carbamat-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi) propanului 679
Maria Medianu — Contribuţii la dozarea chimică a novobiocinei . . . 685
Viorica Florea, A. Moldovan — Contribuţii la dozarea produsului cloramfenicol drajeuri 691

Organizare farmaceutică

A. Kacso, O. Nagy, E. I. Farkaş — Unele aspecte statistice privind folosirea medicamentelor în regiunea Mureş Autonomă Maghiară . . 695

Documentare. Tehnică farmaceutică

Nr. 12

Lucrări originale. Cercetări experimentale

P. Ionescu-Stòian, L. Titratu, Petra Ban, I. Andrei — Contribuţii la obţinerea soluţiilor extractive cu ajutorul ultrasunetelor 705
G. Borş, N. Ioanid — Încercări pentru ameliorarea izolării unor substanţe din soluţiile extractive (eter acid). II. Cercetarea toxicologică a dinitro-orto-crezolului 709
V. Ciocănelea, I. Ban, L. Pastor, Gh. Suciu, L. Munteanu, L. Marcu, E. Bergner, S. Bogdan, S. Pop, M. Kory — Unele date cu privire la supozitoarele cu cloramfenicol şi streptomicină 713

Tehnică. Raţionalizarea muncii

Efterpi Carapancea — Cîteva medicamente antiglaucomatoase moderne . . 721
D. Monciu, Constanţa Vevera, V. Economu, Antoneta Ţănoagă — Contribuţii la solubilizarea clorhidratului de clortetraciclină. Forme farmaceutice şi durata activităţii antimicrobiene 727
V. Economu — Emulsii cu bromoform 10% pentru receptură 735
Şt. Mihăescu, Eugenia Zarafu — Studiul unor formule magistrale . . 739

Organizare farmaceutică

Z. Fîrşirotu, O. Ludu, Ana Rosenblat, Maria Dobrovici, E. Gheorghiu, Gh. Mărăşoiu — Elemente privind dezvoltarea şi repartizarea teritorială a unităţilor farmaceutice 747

Recenzii

Documentare. Tehnică farmaceutică

Cărţi noi intrate la C.D.M.

Sumarele revistei „Farmacia" pe anul 1965

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

P. Ionesco-Stoian, L. Titratu, Petra Ban, I. Andrei — *Contribution à l'obtention des solutions extractives à l'aide des ultrasons* . . . 705
G. Borş, N. Ioanid — *Essais d'améliorer l'isolement de certaines substances des solutions extractives (éther acide).* II. *Etude toxicologique du di-nitro-ortho-crésol* 709
V. Ciocănelea, I. Ban, L Pastor, Gh. Suciu, L. Munteanu, L. Marcou, E. Bergner, S. Bogdan, S. Pop, M. Kory — *Quelques données concernant les suppositoires à chloramphénicol et streptomycine* 713

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

Efterpi Carapancea —*Quelques médicaments anti-glaucomateux modernes* 721
M. Monciu, Constanţa Vevera, V. Economu, Antoneta Ţănoagă — *Contribution à la solubilisation du chlorhydrate de chlortétracycline· Formes pharmaceutiques et durée de l'activité antimicrobienne* . . 727
V. Economu — *Emulsions à bromoforme 10% pour l'exécution d'ordonances* 735
Şt. Mihăesco, Eugenia Zarafu — *L'etude de quelques formules magistrales* 739

ORGANISATION PHARMACEUTIQUE

Z. Fîrşirotu, O. Ludu, Ana Rosenblat, Maria Dobrovici, E. Gheorghiu, Gh. Mărăşoiu — *Eléments concernant le développement et la répartition territoriale des unités pharmaceutiques* 747

ANALYSES. DOCUMENTATION. TECHNIQUE PHARMACEUTIQUE

LIVRES NOUVEAUX REÇUS PAR LE CENTRE DE DOCUMENTATION MÉDICALE

SOMMAIRES DES REVUES DE L'ANNÉE 1965

INHALT

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

P. Ionescu-Stoian, L. Titratu, Petra Ban, I. Andrei — *Zur Erzielung von Extraktivlösungen mit Hilfe des Ultraschalls* 705
G. Borş, N. Ioanid — *Versuche zur Verbesserung der Isolierung gewisser Stoffe aus Extraktivlösungen (Äthersäure). II. Toxikologische Untersuchung von Di-nito-Orto-Kresol* 709
V. Ciocănelea, I. Ban, L. Pastor, Gh. Suciu, L· Munteanu, L. Marcu, E. Bergner, S. Bogdan, S. Pop, M. Kory — *Einige Daten mit bezug auf Chloramphenicol-Streptomycinsuppositorien* 713

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

Efterpi Carapancea — *Einige moderne glaukombekämpfende Medikamente* 721
M. Monciu, Constanţa Vevera, V. Economu, Antoneta Ţănoagă — *Zur Löslichkeit von Tetracyclinum hydrochloricum. Pharmazeutische Formen und Dauer der antimikrobiellen Aktivität* 727
V. Economu — *Emulsionen mit 10% Bromoform für die Rezeptur* . . . 735
St. Mihăescu, Eugenia Zarafu — *Untersuchung von Magistralformeln* . . 739

APOTHEKENORGANISATION

Z. Fîrşirotu, O. Ludu, Ana Rosenblat, Maria Dobrovici, E. Gheorghiu, Gh. Mărăşoiu — *Aspekte der Entwicklung und territoriellen Aufteilung der Apothekeneinheiten* 747

BUCHBESPRECHUNGEN. DOKUMENTATION. PHARMAZEUTISCHE TECHNIK

NEUE BÜCHER IM MEDIZINISCHEN DOKUMENTATIONSZENTRUM

INHALTSANGABE DER ZEITSCRIFTEN DES JAHRES 1965

CONTENTS

ORIGINAL CONTRIBUTIONS. EXPERIMENTAL RESEARCH

Page.

D. Ionescu-Stoian, L. Titratu, Petra Ban, I. Andrei — *Contributions to the obtention of extracting solutions with the aid of ultrasound* . . 705

G. Borş, N. Ioanid — *Essays for the improvement of isolation of some substances from extracting solutions (acid ether). II. The toxicological investigation of di-nitro-orto-cresole* 709

V. Ciocănelea, I. Ban, L. Pastor, Gh. Suciu, L. Munteanu, L. Marcu, E. Bergner, S. Bogdan, S. Pop, M. Kory — *Some data on chloramphenicole and streptomycine suppositories* 713

TECHNIQUE. WORK RATIONALIZATION

Efterpi Carapancea — *Some modern antiglaucomatous drugs* 721

D. Monciu, Constanţa Vevera, V. Economu, Antoaneta Ţănoagă — *Contributions to the solubilization of chlor-tetracycline chlorhydrate. Pharmaceutical forms and antimicrobial activity duration* 727

V. Economu — *Bromoform 10% solutions for prescription* 735

St. Mihăescu, Eugenia Zarafu — *Study of some magisteries* 739

PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

Z. Fîrşirotu, O. Ludu, Ana Rosenblat, Maria Dobrovici, E. Gheorghiu, Gh. Mărăşoiu — *Elements connected to the development and territorial repartition of pharmaceutical units* 747

REPORTS. DOCUMENTATION. PHARMACEUTICAL TECHNIQUE

NEW KOOKS RECEVED BY THE CENTRE OF MEDICAL DOCUMENTATION

CONTENTS OF THE REVIEWS FROM THE YEAR 1965

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д. Ионеску-Стоян, Л. Титрату, Петра Бан, И. Андрей — *К вопросу о получении экстрактивных растворов при помоши ультразвука* 705

Г. Борш, Н. Иоанид — *Попытки улучшения методов выделения некоторых веществ из экстрактивных растворов (кислоты, эфиры) II. Токсикологическое исследование динитроортокрезола* 709

В. Чоканэля, И. Бан, Л. Пастор, Г. Сучу, Л. Мунтяну, Л. Марку, Е. Бернер, С. Богдан, С. Поп, М. Кори — *Некоторые данные относительно суппозиториев, содержащих хлорамфеникол и стрептомицин* 713

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Эфтерпи Карапанча — *Некоторые современные противоглаукоматозные медикаментозные препараты* 721

Д. Мончу, Коснтанца Вевера, В. Эконому, Антоанета Тэноагэ — *К вопро расуворимости хлоргидрата хлортетрациклина. Аптечные формы и продолжительность противомикробного действия* 727

В. Эконому — *10 %-е эмульсии бромоформа для рецептуры* 735

Ш. Михэеску, Еуджения Зарафу — *Исследование некоторых магистралных аптечных формул* 739

АПТЕЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

З. Фыршироту, О. Луду, Ана Розенблат, Мария Добрович, Е. Георгиу, Г. Мэрэшою — *Данные относительно развития и территориального распределения аптечных учреждений* 747

РЕЦЕНЗИИ. ДОКУМЕНТАЦИЯ. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

НОВЫЕ КНИГИ, ПОСТУПИВШИЕ В БУХАРЕСТСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРОВ ЖУРНАЛА „ФАРМАЧИЯ" ЗА 1965 ГОД

1966 MÁJ -

FARMACIA Nr. 12/1965

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Pag.

P. Ionescu-Stoian, L. Titratu, Petra Ban, I. Andrei — Contribuţii la obţinerea soluţiilor extractive cu ajutorul ultrasunetelor 705

G. Borş, N. Ioanid — Încercări pentru ameliorarea izolării unor substanţe din soluţiile extractive (eter acid). II. Cercetarea toxicologică a dinitro-orto-crezolului 709

V. Ciocănelea, I. Ban, L. Pastor, Gh. Suciu, L. Munteanu, L. Marcu, E. Bergner, S. Bogdan, S. Pop, M. Kory — Unele date cu privire la supozitoarele cu cloramfenicol şi streptomicină 713

Tehnică. Raţionalizarea muncii

Efterpi Carapancea — Cîteva medicamente antiglaucomatoase moderne . 721

D. Monciu, Constanţa Vevera, V. Economu, Antoneta Ţănoagă — Contribuţii la solubilizarea clorhidratului de clortetraciclină. Forme farmaceutice şi durata activităţii antimicrobiene 727

V. Economu — Emulsii cu bromoform 10% pentru receptură 735

Şt. Mihăescu, Eugenia Zarafu — Studiul unor formule magistrale . . 739

Organizare farmaceutică

Z. Fîrşirotu, O. Ludu, Ana Rosenblat, Maria Dobrovici, E. Gheorghiu, Gh. Mărăşoiu — Elemente privind dezvoltarea şi repartizarea teritorială a unităţilor farmaceutice 747

Recenzii

Documentare. Tehnică farmaceutică

Cărţi noi intrate în biblioteca C.D.M.

Sumarele revistei „Farmacia pe anul 1965

I. P. „Informaţia", c. 4412 | 41 500 | **Lei 6**